

AUS DEM INSTITUT FÜR KLINISCHE RADIOLOGIE

DER

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Intrakranielle Hämo- und Hydrodynamik

bei Patienten mit zerebralen arteriovenösen Malformationen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Judith Carolina Fischer

aus Gera

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Nikolaus Plesnila
	Prof. Dr. med. Andreas Lienemann
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Natalie Wöhrle und Dr. med. Felix Meinel
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	18.12.2014



## INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	8
1.1. Zerebrale arteriovenöse Malformationen.....	8
1.1.1. Risiken der zerebralen arteriovenösen Malformationen.....	12
1.1.2. Diagnostik.....	14
1.1.3. Therapie und deren Risiken.....	15
1.2. Magnetresonanztomographische Diagnostik und Evaluation zerebraler arteriovenöser Malformationen.....	18
1.3. Grundlagen der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie.....	18
1.3.1. Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	18
1.3.2. Morphologische Sequenzen.....	21
1.3.3. Phasenkontrastangiographie.....	23
1.3.4. Phasenkontrast-Sequenzen.....	27
1.4. MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks.....	28
1.4.1. Neurophysiologische Grundlagen.....	28
1.4.2. Modell der Methode.....	29
1.5. Ziele dieser Arbeit.....	30
2. Methoden.....	31
2.1. Ethikvotum.....	31
2.2. Einschlusskriterien der Studie.....	31
2.2.1. Patienten.....	31
2.2.2. Probanden.....	31
2.3. Ausschlusskriterien der Studie.....	32

2.3.1. Patienten.....	32
2.3.2. Probanden.....	32
2.4. Aufklärung und Einverständniserklärung.....	32
2.5. Pseudonymisierung und Archivierung.....	33
2.6. Patienten- und Probanden-Kohorte.....	33
2.7. Datenakquisition.....	34
2.7.1. Ermittlung von Fluss- und Volumenparameter.....	34
2.7.2. Ermittlung des intrakraniellen Drucks.....	36
2.7.3. Versuchsaufbau.....	37
2.7.4. Untersuchungsprotokoll.....	39
2.7.5. Methodenimplementierung.....	44
2.7.6. Datenauswertung.....	45
2.7.6.1. Phasenkontrast-Messung.....	45
2.7.6.1.1. Gemessene Parameter.....	48
2.7.6.1.2. Abgeleitete Parameter.....	49
2.7.6.2. MR-Angiographie.....	50
2.7.6.3. Morphologische Sequenzen.....	50
2.7.7. Statistische Auswertung.....	51
3. Ergebnisse.....	52
3.1. Patienten- und Probanden-Kohorte.....	52
3.2. MR-morphologische Parameter der zerebralen arteriovenösen Malformationen Nidusvolumen, Defektzonen, Gliosezonen, Blutungen.....	55
3.3. Arterieller Blutfluss.....	57

3.3.1. Korrelation mit dem Nidusvolumen.....	60
3.3.2. Korrelation mit der Zeit nach Therapie.....	60
3.4. Venöser Blutfluss.....	60
3.4.1. Korrelation mit der Nidusvolumen.....	63
3.4.2. Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss.....	63
3.4.3. Korrelation mit der Zeit nach Therapie.....	64
3.5. Liquor-Fluss und ICVC.....	64
3.5.1. Korrelation mit der Nidusvolumen.....	66
3.5.2. Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss.....	66
3.5.3. Korrelation mit der Zeit nach Therapie.....	66
3.6. MR-basierte Bestimmungen des intrakraniellen Drucks.....	66
3.6.1. Korrelationen mit der Nidusvolumen.....	67
3.6.2. Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss.....	68
3.6.3. Korrelation mit der Zeit nach Therapie.....	68
4. Diskussion.....	73
4.1. Methoden der Bestimmung des intrakraniellen Drucks.....	73
4.2. MR-basierte Bestimmungen von arteriellen und venösen Blutflussparametern bei zerebralen arteriovenösen Malformationen.....	76
4.3. MR-basierte Bestimmung von Liquorflussparametern bei zerebralen arteriovenösen Malformationen.....	80
4.4. MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks bei zerebralen arteriovenösen Malformationen.....	82
4.5. Limitationen der Studie.....	85
4.6. Ausblick.....	88

5. Zusammenfassung.....	89
6. Abkürzungsverzeichnis.....	91
7. Abbildungsverzeichnis.....	93
8. Tabellenverzeichnis.....	95
9. Formelverzeichnis.....	95
10. Literaturverzeichnis.....	96
11. Danksagung.....	104

## 1. Einleitung

### 1.1. Zerebrale arteriovenöse Malformationen

Zerebrale arteriovenöse Malformationen (cAVM) sind multifaktoriell bedingte Gefäßfehlbildungen<sup>1</sup>, deren genaue Ätiologie noch nicht gänzlich geklärt ist. Genetische Prädisposition, Störungen in der embryonalen Entwicklung sowie Umweltfaktoren können die Pathogenese und den klinischen Verlauf beeinflussen.<sup>1-5</sup> Verschiedene Genmutationen sind in Zusammenhang mit cAVM identifiziert und vermutlich für eine Störung der Angiogenese mit verantwortlich.<sup>6</sup> Viele Autoren beschreiben die cAVM als nicht statische kongenitale Läsionen, die dynamisch wachsen, regredieren oder sogar nach kompletter Entfernung wieder auftreten können.<sup>7</sup> Ihre Prävalenz beträgt 0,1%.<sup>3,8</sup>

Der Großteil der Malformationen (ca. 90%) befindet sich supratentoriell, dort vor allem im Parietallappen, 43% der cAVM liegen in der rechten, 39% in der linken Hemisphäre und 11% kreuzen die Mittellinie.<sup>9</sup> CAVM sind in etwa 17,9% der Fälle mit Aneurysmen assoziiert.<sup>10</sup>

Bei den cAVM tritt eine Kurzschlussverbindung zwischen den zuführenden Arterien und ableitenden Venen im Sinne eines Gefäßkonvoluts auf, ein so genannter Nidus. Dabei ist kein Kapillarbett als Widerstandsgefäß zwischengeschaltet.<sup>11</sup> Eine cAVM beinhaltet drei Komponenten<sup>11</sup>:

- Feedingarterie,
- Nidus und
- drainierende Vene.

Durch das fehlende Kapillarbett entsteht ein hoher Blutfluss, durch den Aneurysmen im zu- oder ableitendem Gefäßstiel oder Arterialisierungen des venösen Schenkels entstehen können.<sup>12</sup> Je größer die cAVM, desto stärker ist der totale zerebrale arterielle Blutfluss erhöht.<sup>13</sup> Die Durchblutung des umgebenden Hirnparenchyms ist durch das sogenannte Steal-Phänomen gefährdet, bei dem die cAVM den Blutfluss aus dem benachbarten Gewebe abzweigen. Dadurch kann es in diesen Gebieten zu chronischer Ischämie und Gliosebildung kommen.<sup>14,15</sup> Eine 2011 veröffentlichte Studie beschrieb, dass die gestörte Blutversorgung des benachbarten Gewebes eine mögliche Ursache für Krampfanfälle oder anderen



Ischämie bedingten neurologischen Symptomen wie transiente neurologische Defizite sein könnte.<sup>16</sup> Das Bestehen des Steal-Phänomens ist noch nicht gänzlich geklärt.<sup>14,16</sup>

Die cAVM werden meist in der 20. bis 40. Lebensdekade klinisch auffällig<sup>3,17</sup>; 21% der betroffenen Patienten sind im Kindesalter.<sup>18</sup> Dabei verursachen sie ca. 50% aller hämorrhagischen Schlaganfälle bei Jugendlichen und unter 20% aller Schlaganfälle bei Erwachsenen.<sup>18,19</sup>

Aufgrund des erhöhten Blutstromes ist die Gefahr einer spontanen Blutung der zerebralen Gefäße gesteigert, welche z. B. mit starken Kopfschmerzen oder neurologischen Ausfällen einhergehen kann. Mit 30-55% sind intrakranielle Blutungen die häufigste klinische Präsentation der cAVM. Auch Schlaganfälle, Kopfschmerzen, fokale neurologische Defizite oder Epilepsie können Symptome sein. Kinder werden vor allem mit einer intrakraniellen Blutung symptomatisch.<sup>1,9,18,20</sup> Kleine cAVM verhalten sich meist klinisch stumm; wenn sie symptomatisch werden, dann meist mit intrakraniellen Blutungen. Große cAVM werden besonders häufig mit Krampfanfällen klinisch auffällig.<sup>9</sup>

In der Literatur ist beschrieben, dass cAVM eine Störung der Autoregulation des Gehirns verursachen können.<sup>21</sup> Als wahrscheinliche Mechanismen dieser Autoregulationsstörung werden Gefäßverletzungen, venöse Hypertonie und Mikroshunts beschrieben.<sup>21,22</sup> Einige Autoren sehen diese Dysbalance als Wachstumsstimulans, andere wiederum als eigentliche Ursache einer cAVM an.<sup>21</sup> In seltenen Fällen ist eine Pseudotumor cerebri-Symptomatik durch eine venöse Kongestion mit u.a. beidseitigen Stauungspapillen möglich.<sup>20</sup> So ist bekannt, dass nicht rupturierte cAVM klinisch mit einem Papillenödem als Zeichen einer intrakraniellen Hypertonie auffallen können.<sup>23-26</sup> Der hohe Volumenshunt kann zu einer Ausreizung des venösen Drainagesystems führen und somit das venöse System überlasten, was wiederum zu einer Erhöhung des venösen Drucks und somit zu einer Steigerung des zerebralen Blutvolumens, zu einer Störung der Liquorresorption und zu einer verstärkten Liquorproduktion führen kann.<sup>25,27</sup> Die direkte Massenwirkung könnte zusätzlich die Entstehung einer cAVM-assoziierten intrakraniellen Hypertonie beeinflussen.<sup>24,25</sup>

Eingeteilt werden die cAVM seit 1986 nach dem Spetzler- und Martin-System.<sup>28</sup> Anhand von Angiografie-, CT- und MRT-Aufnahmen werden die Größe, die Struktur sowie die Form der venösen Drainage und die neurologische Eloquenz der angrenzenden Hirnareale der cAVM ermittelt und danach in Grad I bis Grad V unterteilt.<sup>28</sup>

Die Größe der cAVM wird mit dem Durchmesser des Nidus beschrieben (klein: <3cm; mittel: 3-6cm; groß: >6cm). Die Größe der Fehlbildungen ist maßgebend für den Aufwand des chirurgischen Eingriffes, um die cAVM zu entfernen. Bei großen cAVM ist automatisch ein größeres Areal des angrenzenden Hirngewebes einer möglichen Beschädigung während der Operation ausgesetzt. Außerdem zieht eine große Fehlbildung auch eine längere OP-Zeit nach sich mit entsprechend erhöhtem Risiko. Zudem ist auch die Anzahl der Feederarterien abhängig von der cAVM-Größe. Demnach nimmt bei einer großen cAVM auch die Anzahl der Feederarterien zu und somit der Blutfluss und der Grad des Steal-Phänomens.<sup>13,28</sup>

Die Angioarchitektur der cAVM wird in oberflächliche und tiefe cAVM unterteilt. Dabei erfolgt bei den oberflächlich gelegenen cAVM die gesamte Drainage über das kortikale venöse System. In der Fossa posterior werden nur die Venen als oberflächlich bezeichnet, die direkt in den Sinus rectus oder transversus münden. Bei den tiefen cAVM hingegen wird ein Teil oder die gesamte Ableitung über tiefe Venen gewährleistet wie z.B. die Vena cerebri interna oder die Vena basalis. Außerdem können kleine arterialisierte, subependymale Venen auftreten, die eine brüchige Eigenschaft besitzen und zur Ruptur neigen.<sup>28</sup>

Beim dritten Teil der Einteilung der cAVM wird die Eloquenz des angrenzenden Hirnareals beurteilt. Eloquente Areale sind Bereiche, bei denen eine neurologische Funktion gut erkennbar ist, daher können bei Verletzung dieser Gebiete entsprechende neurologische Defizite auftreten. Dazu zählen neben den Bereichen der Hirnareale, die für die Sensomotorik, für die Sprache und für das Sehen verantwortlich sind auch der Hypothalamus, der Thalamus, die Capsula interna, der Hirnstamm, die Kleinhirnschenkel sowie die tiefen Kleinhirnkerne. Als nicht-eloquente Areale werden dementsprechend Bereiche des Gehirns bezeichnet, die eine geringere neurologische Funktion aufweisen und bei deren Verletzung keine permanenten einschränkenden neurologischen Defizite zu erwarten sind. Hierzu zählen der vordere Teil des Frontal- und Temporallappens und der Kleinhirnkortex. Die an die cAVM angrenzenden Hirnareale sind für die intra- und postoperativ auftretenden Komplikationen, Blutungen oder Ödeme verantwortlich.<sup>28</sup>

Um den Grad der cAVM festzulegen, werden für die drei beschriebenen Merkmale Punkte verteilt und die Summe ermittelt, die den Grad der cAVM beschreibt (siehe Tabelle 1).<sup>28</sup>

<b>Größe</b>	<b>Punkte</b>
< 3 cm	1
3-6 cm	2
> 6 cm	3
<b>Lage</b>	
nicht eloquent	0
eloquent	1
<b>venöse Drainage</b>	
oberflächlich	0
tief	1

**Tabelle1: cAVM-Einteilung nach Spetzler und Martin (1986)<sup>28</sup>**

Die geringste Punktzahl 1 bedeutet Grad I. Die höchste sind fünf Punkte, was einem Grad V entspricht. Der „Grad VI“ beschreibt inoperable cAVM, die einen diffusen Aufbau besitzen, sehr groß sind und bei denen eloquente Areale des Hirns mit betroffen sind. Die Entfernung derartiger cAVM könnte ausgeprägte Komplikationen und neurologische Defizite mit Todesfolge nach sich ziehen.<sup>28</sup>

Bei der modifizierten Gradeinteilung nach Spetzler-Martin kommt zu den drei Kriterien (Größe, venöse Drainage und Eloquenz) noch eine Differenzierung des dritten Grades hinzu. Hierbei wird eine cAVM Grad 3 als Grad 3 A bezeichnet, wenn sie größer als 3cm und als Grad 3 B, wenn sie kleiner als 3cm misst. So lautet die Therapieempfehlung anhand dieser Einteilung, dass bei cAVM Grad 1 bis 3A die Mikrochirurgie und bei cAVM Grad 3B bis 5 eine stereotaktische Radiochirurgie oder multimodale Therapie erfolgen sollte.<sup>29</sup>

Des Weiteren gibt es eine neue Einteilung (die modifizierte Pittsburgh Radiochirurgie basierende cAVM-Gradeinteilung = RBAS), die das Volumen, das Alter des Patienten und die Lage der cAVM berücksichtigt (Tabelle 2).<sup>29</sup>

Nidusvolumen		Patienten-Alter		Lokalisation	
0,1 x Volumen (cm <sup>3</sup> )	+	0,02 x Alter(Jahre)	+	0,5x	<b>0</b> (frontal, temporal, parietal, okzipital, intraventriculär, Corpus callosum, cerebellär)
					<b>1</b> (Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm)

**Tabelle 2: RBAS-Score = 0,1 x Volumen (cm<sup>3</sup>) + 0,02 x Alter (Jahre) + 0,5 x Lokalisation<sup>29</sup>**

Mit Hilfe dieser Gradeinteilung kann das Outcome der Radiochirurgie-Therapie abgeschätzt werden. So liegt zum Beispiel bei einem RBAS-Score von < 1 die Obliterationswahrscheinlichkeit ohne ein neues neurologisches Defizit bei 90%, wohingegen bei Patienten mit cAVM mit einem RBAS-Score > 2 die Wahrscheinlichkeit eines solchen Outcomes nur bei knapp über 50% liegt.<sup>29</sup>

2011 wurde von Lawton et al. eine erweiterte Spetzler - Martin Einteilung zum genaueren Abschätzen des mikrochirurgischen Behandlungsrisikos vorgestellt.<sup>30</sup> In dieser wird ergänzend zur Nidusgröße, Eloquenz und venöser Drainage noch das Alter des Patienten, die hämorrhagische Präsentation und ob die cAVM eine diffuse Angioarchitektur aufweist, mit beurteilt.<sup>30</sup>

#### 1.1.1. Risiken der zerebralen arteriovenösen Malformationen

Das Hauptrisiko der cAVM besteht im hohen Blutungsrisiko. Vor allem kleine cAVM, eine besonders tiefe Drainage, ein hoher intranidaler Blutdruck sowie zusätzliche Aneurysmen stellen Risikofaktoren einer Spontanblutung dar.<sup>10,31-33</sup> Die Inzidenz einer spontanen Blutung in nicht therapierten cAVM beträgt im Durchschnitt 2,8–4,6% pro Jahr.<sup>10,32,33</sup> Der Altersgipfel einer ersten Blutung liegt in der 20. und 30. Lebensdekade.<sup>34</sup> Nach einer vorangegangenen Blutung erhöht sich das Risiko einer weiteren Blutung: betrachtet man einen Zeitraum von 20 Jahren, beträgt das Risiko einer erneuten Blutung 51% im Gegensatz zu 33% bei Patienten mit cAVM, die noch nicht geblutet haben.<sup>9,35</sup> Ohne Risikofaktoren beträgt das Blutungsrisiko laut Stapf et al. ca. 0,9% pro Jahr. Liegt eine Kombination der obengenannten Risikofaktoren vor, kann sich die Blutungsrate pro Jahr auf bis zu 34,4% erhöhen.<sup>10,32</sup> Insgesamt tritt bei 40-60% aller cAVM eine Blutung auf.<sup>36,37</sup>

In bis zu 50% verursacht eine solche erste Blutung ein dauerhaftes neurologisches Defizit, in etwa 10% führt sie zum Tode.<sup>1 31</sup> 40 % aller Patienten mit einer cAVM erleiden bis zu ihrem 40. Lebensjahr eine Blutung. In diesem Zeitraum haben bereits 72% aller cAVM, die jemals eine Blutung bedingen, geblutet.<sup>20</sup> Bei Kindern ist das Risiko einer Blutung nicht erhöht.<sup>18</sup> In der Literatur wird ein Trend beschrieben, dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für eine Blutung darstellen könnte.<sup>33</sup>

Es existieren verschiedene Formeln, um das Lebenszeitrisko einer Blutung zu berechnen. Mit der Annahme, dass das Risiko einer Blutung über die Zeit konstant ist, kann mittels Lebenserwartung und Wahrscheinlichkeit der Blutung diese wie folgt ermittelt werden<sup>38</sup>:

$$\text{Lebenszeitrisko einer Blutung} = 1 - (\text{Risiko keiner Blutung})^{\text{erwartete restliche Lebenszeit}} \quad [1]$$

Hier an einem Beispiel kann dies wie folgt veranschaulicht werden: hat ein Patient eine Lebenserwartung von 50 Jahren und ein jährliches Blutungsrisiko von ca. 3%, so resultiert ein Lebenszeitrisko von  $1 - (0,97)^{50} = 0,782 \approx 78\%$ .

Eine weitere und einfachere Gleichung, die R.D. Brown entwickelte, lautet<sup>38</sup>:

$$\text{Lebenszeitrisko einer Blutung} = 105 - \text{Patientenalter (in Jahre)} \quad [2]$$

Ein weiteres Risiko der cAVM besteht darin, neurologische Defizite zu verursachen. Diese werden in drei große Gruppen unterteilt: neurologische Veränderungen nach einer intrakraniellen Blutung, fortschreitende neurologische Defizite verursacht durch das Steal-Phänomen und die Möglichkeit eines Hydrozephalus mit den daraus resultierenden Symptomen. In einem Zeitraum von 20 Jahren liegt das Risiko eines dauerhaften neurologischen Defizits bei 8–27%.<sup>9</sup> Fokale neurologische Defizite, die unabhängig von einer Blutung oder einem Krampfanfall auftreten, sind mit ca. 7% relativ selten. Diese sind vor allem mit dem weiblichen Geschlecht, dem höheren Alter, einer tieferen Lage oder einer Lage im Hirnstamm der cAVM und der venösen Erweiterungen assoziiert.<sup>39</sup>

Patienten mit cAVM haben auch ein erhöhtes Risiko, später an einer Epilepsie neu zu erkranken. Dieses Risiko liegt 10 Jahre nach Diagnosestellung bei bis zu 11 % und mit 20 Jahren nach Diagnosestellung bei bis zu 18%.<sup>9</sup> Vor allem Patienten, die mit einer Blutung symptomatisch geworden sind, besitzen ein erhöhtes Risiko, eine De Novo-Epilepsie zu

entwickeln. Frauen, jüngere Patienten sowie Patienten mit cAVM im Lobärlappen weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko auf. Die Seite, Tiefe oder Größe der cAVM scheinen hingegen keinen Einfluss auf die mögliche Entwicklung einer Epilepsie zu haben.<sup>9,40</sup>

### 1.1.2. Diagnostik

Die Diagnostik der cAVM erfolgt mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Digitaler Subtraktionsangiographie (DSA). Häufig wird die Gefäßveränderung auch als Zufallsbefund im Rahmen der Schnittbilddiagnostik zur Abklärung von anderen Symptomen festgestellt.<sup>20</sup>

Die Methode der Wahl bei einem Verdacht auf eine intrakranielle Blutung ist in der Notfallsituation die CT, die eine zeitnahe und zuverlässige Auskunft über Ort und Ausmaß der Blutung sowie deren Folgen bietet.<sup>3</sup> Für die Abwägung der Notwendigkeit eines Notfalleingriffs wie einer Blutungsevakuation oder einer externen Ventrikeldrainage ist die CT in der Regel ausreichend. Zur Diagnostik älterer Blutungen ist jedoch die MRT hilfreich, insbesondere bei Verwendung T2\*-gewichteter bzw. suszeptibilitäts-gewichteter Sequenzen, die besonders sensitiv für Blutabbauprodukte sind.<sup>20,41</sup>

Mit der kontrastverstärkten CT ist ein Nachweis von cAVM in der Regel ab einer Nidusgröße von einem Zentimeter in den meisten Lokalisationen möglich. Eine detailliertere Darstellung des Nidus wird mithilfe der CT-Angiographie erreicht.<sup>3,20,41</sup> Eine frische Blutung kann eine cAVM jedoch sowohl in der CT als auch in der MRT maskieren.

Die detaillierte Differenzierung auch kleinvolumiger cAVM und deren angrenzender Strukturen ist mittels der MRT möglich.<sup>20,41</sup> Bei einem verlangsamten Blutfluss innerhalb des Gefäßes wird die Untersuchung mit intravenöser Kontrastverstärkung durchgeführt. Die MRT ermöglicht eine präzise Diagnostik der Lokalisation des Nidus sowohl in Bezug zur strukturellen Anatomie als auch bezüglich funktionell besonders relevanter Hirnareale (fMRT). Weiterhin können mit Hilfe der MRT ältere subklinische Blutungen entdeckt und Informationen über den Aufbau und die Beschaffenheit der Gefäßfehlbildung gewonnen werden. Mit der MRT ist der Nachweis von großen zuführenden und drainierenden Gefäßen möglich.<sup>41</sup> Die wachsende Nutzung der MRT bewirkt auch eine steigende Anzahl an zufällig entdeckten asymptomatischen cAVM.<sup>3,20,42</sup>

In Ergänzung zur MRT ist die DSA für die exakte angiologische, hämodynamische und läsionsmorphologische Diagnostik hilfreich und zurzeit noch Goldstandard in der Diagnostik.<sup>41</sup> Für die Therapieplanung ist neben der Bestimmung der Lokalisation auch die Kenntnis über die Zusammensetzung des Nidus notwendig. Dabei sind vor allem die Größe des Nidus mit Anzahl, Größe und Richtung der drainierenden Venen wichtig. Diese Aspekte können mittels DSA gut dargestellt werden. Außerdem können Veränderungen der zuführenden Gefäße durch Aneurysmen und Veränderungen der Drainagevenen durch Stenosen oder Ektasien durch die DSA entdeckt werden. Im Nidus auftretende Aneurysmen oder großlumige Shunts, die eine Anzapfsymptomatik oder Abflussbehinderung der physiologischen venösen Drainage mit Kongestion des Gehirns verursachen können, können in der DSA ebenfalls gut dargestellt werden. Zudem sind eine Differenzierung zwischen fistulösen und plexiformen Anteilen der cAVM sowie die Abschätzung des Shuntvolumens und der Kontrastmittelpassagezeit möglich.<sup>20,41</sup>

### 1.1.3. Therapie und deren Risiken

Es gibt verschiedene Therapiemöglichkeiten, mit denen cAVM behandelt werden können. Das primäre Ziel ist die vollständige Ausschaltung der cAVM aus dem Blutkreislauf. An zweiter Stelle steht die Therapie hämodynamisch verursachter neurologischer Defizite und einer symptomatischen Epilepsie. Bei der Therapieentscheidung ist eine Risikoabschätzung des definierten Behandlungsschemas sehr wichtig.<sup>20,43</sup> Hierbei ist die Einteilung der cAVM nach Spetzler und Martin, die in 1.1 beschrieben wurde, nützlich.<sup>28,44</sup>

Eine mögliche Therapieoption stellt die mikroneurochirurgische Resektion dar, die sogenannte Eradikation. Das Ziel ist es hierbei, die cAVM komplett aus dem zerebralen Blutfluss auszuschalten. Das Entfernen einer cAVM ist in Abhängigkeit des Befundes mit oder ohne präoperative Embolisation möglich. Der große Vorteil der Resektion besteht darin, dass bei einer erfolgreichen Operation eine Heilung durch sofortige und vollständige Beseitigung des Blutungsrisikos möglich ist. Dennoch kann in der postoperativen Phase bei großen cAVM auch nach vollständiger Eradikation eine Blutung auftreten, als Zeichen der hämodynamischen Umstellung nach der Elimination des arteriovenösen Shunts.<sup>20</sup> Das Risiko der neurochirurgischen Therapie kann mit Hilfe des Spetzler und Martin-Schemas abgeschätzt werden. Je höher der Grad der cAVM nach Spetzler und Martin, desto höher das Behandlungsrisiko.<sup>44</sup> Die Morbidität bei cAVM mit einem Spetzler-Grad 1 bis 2 kann bei bis ca. 5% liegen.<sup>2,45</sup> Die therapiebedingte Letalität liegt bei ca. 3%.<sup>43</sup> Bei einer cAVM Grad 4

liegen die behandlungsbedingte Morbidität bei ca. 27% und die Letalität bei ca. 22%.<sup>43,45</sup> Bei Grad 6 einer cAVM liegt eine Inoperabilität vor, da das Behandlungsrisiko den Nutzen überschreiten würde.<sup>20,28,46</sup>

Für die Embolisation der cAVM kommen vor allem Flüssig-Embolisate wie zum Beispiel Histoacryl zum Einsatz, die mittels eines in den Nidus platzierten Mikrokatheters injiziert werden und den gesamten Nidus ausfüllen, die abführende Vene bleibt offen.<sup>47</sup> Eine kurative Embolisation ist in 10 bis 40% der Fälle möglich und wird vor allem bei kleinen cAVM, die meist nur über einen einzigen Gefäßschenkel versorgt werden, beobachtet.<sup>43,44</sup> Bei mittelgroßen bis großen cAVM erfolgt in der Regel präoperativ eine Embolisation, um eine radikale Operabilität zu gewährleisten oder zu begünstigen.<sup>20,44</sup> Für die Radiochirurgie ist vor allem die Größenreduktion der cAVM wichtig, wodurch die Heilungschancen erhöht werden können, für die neurochirurgische Operation wird eine Reduktion des operationsassoziierten Blutungsrisikos angestrebt.<sup>48</sup> In palliativen Situationen kann die Teilembolisation als Therapie eingesetzt werden.<sup>14</sup> Die Morbiditätsrate bei der Embolisation liegt zwischen 2 und 7%, die Letalität beträgt 1%.<sup>20,44,49,50</sup>

Einen weiteren Pfeiler der Behandlungsmöglichkeiten bildet die Radiochirurgie, auch stereotaktische Einzelzeitbestrahlung genannt. Hierbei besteht das Ziel darin, das Gewebe im Zielvolumen zu zerstören unter gleichzeitiger Schonung des angrenzenden Gewebes.<sup>51</sup> Sie wird bei cAVM in inoperabler oder eloquenter Lage und kleiner 3cm und bei cAVM, bei denen eine komplette Embolisation nicht möglich ist, angewendet.<sup>3,20</sup> Hierbei wird meist nur einmal gezielt ein kleines Volumen des Körpers, welches den cAVM-Nidus beinhaltet, mit einer hohen Dosis einer Photonen- oder Protonenstrahlung bestrahlt, um das Gewebe zu zerstören. Es wird dabei eine zunehmende Thrombose der ausgewählten Läsion mit folgendem Lumenverschluss der Gefäße induziert.<sup>29,38</sup> Der Therapieerfolg, also der Verschluss der Gefäße der cAVM, kann in den meisten Fällen erst nach etwa 18 Monaten und bis zu 48 Monaten (Median 20 Monate) beobachtet werden, die sogenannte Latenzphase.<sup>13,20,29,52-54</sup> Innerhalb dieser Latenzphase ist das Blutungsrisiko um etwa 54% und nach der Obliteration um etwa 88% reduziert.<sup>55</sup> Der Erfolg der Radiochirurgie ist vor allem von der cAVM-Größe und der applizierten Strahlungsdosis abhängig. Bei kleinen cAVM (Durchmesser kleiner als 3 cm) liegt die Verschlusswahrscheinlichkeit nach der Latenzphase bei etwa 80%-90%.<sup>3</sup> Eine erneute Bestrahlung kann bei ausbleibendem kompletten Verschluss die Wahrscheinlichkeit des Verschlusses erhöhen.<sup>56</sup> In etwa der



Hälfte der Fälle lassen sich auch cAVM assoziierte Krampfanfälle mit Hilfe der Radiochirurgie behandeln.<sup>57</sup> Das Risiko eines dauerhaften neurologischen Defizits nach Radiochirurgie beträgt 2-4% und ist von dem Volumen des zu bestrahlendem Gewebes und von der Bestrahlungsdosis abhängig.<sup>44,58</sup> Eine der wichtigsten möglichen Komplikationen besteht in der Radionekrose, die in begrenztem Maße als Therapiefolge bezeichnet werden kann.<sup>53,59,60</sup> Die Radiochirurgie erfolgt zum Beispiel mittels Gammaknife oder modifizierten Linearbeschleunigern.<sup>59</sup> Das Cyberknife ist ein Beispiel eines Linearbeschleunigers, der ein robotergesteuertes System benutzt, das an eine Echtzeit-Bildgebung gekoppelt ist. Der Vorteil hierbei besteht darin, dass keine invasive Fixierung des Patienten mehr nötig ist, da Bewegungen des Patienten und des Gewebes an sich in Echtzeit kompensiert werden.<sup>61</sup> Diese Art von Radiochirurgie wird im europäischen Cyberknife Zentrum in München angewendet und wurde bei dem Großteil der in dieser Arbeit untersuchten Patienten angewandt.

Eine Alternative zu den oben beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten stellt die konservative also nicht-invasive Therapie dar. Konservativ zu behandeln sind zum Beispiel cAVM, bei denen durch ihre Lage und/oder ihr Ausmaß eine operative oder radiochirurgische Behandlung ausgeschlossen und eine erfolgreiche Embolisation durch die Angioarchitektur der cAVM verhindert wird. Dies kommt zum Beispiel bei cAVM in Frage, die im tiefen Thalamus, Hirnstamm oder Basalganglien liegen und zu groß für eine Radiochirurgiebehandlung sind.<sup>2</sup>

Die Therapieentscheidung sollte bei jedem Patienten mit cAVM individuell eruiert werden.<sup>2</sup> Zudem sollte auch die Möglichkeit einer multimodalen Therapie stets erwogen werden. Die Entscheidung über die Wahl einer konservativen oder invasiven Therapie sollte vor allem bei zufällig entdeckten cAVM streng abgewogen werden, bei denen kein Nachweis spezieller, das Blutungsrisiko erhöhender Eigenschaften vorliegt. Bei einer solchen Entscheidung muss das Risiko eines natürlichen Verlaufs mit dem Risiko einer invasiven Therapie abgewogen werden.<sup>20,43</sup> Die aktuelle ARUBA-Studie (A Randomized Trial of Unruptured AVM) ist die erste Studie, die prospektiv und randomisiert nicht rupturierte cAVM in ihrem klinischen Verlauf mit konservativer versus invasiver Therapie analysiert.<sup>43</sup> Ergebnisse dieser Studie können in Zukunft eine gute Hilfestellung in der Therapieentscheidung darstellen.

## 1.2. Magnetresonanztomographische Diagnostik und Evaluation zerebraler arteriovenöser Malformationen

Die Magnetresonanztomographie gehört zu den Routinediagnostikverfahren bei einem Verdacht auf cAVM und ermöglicht das Identifizieren und detaillierte Darstellen der Malformation und deren angrenzende Strukturen.<sup>41</sup> Mit der funktionalen MRT kann eine mögliche Eloquenz der cAVM angrenzender Hirnareale dargestellt werden.<sup>41</sup> Mithilfe der Phasenkontrast-Angiographie können Größe und Flusseigenschaften der zuführenden und drainierenden Gefäße dargestellt werden,<sup>62</sup> was für die Einteilung der cAVM und für die Therapiefindung von großer Bedeutung ist.<sup>20</sup> Zudem wird die MRT häufig zur Reevaluation nach erfolgter radiochirurgischer Therapie herangezogen.<sup>41</sup>

Auf der in dieser Dissertation angewandten Phasen-Kontrast-Magnetresonanztomographie basiert zudem ein neues Messverfahren zur nicht-invasiven Bestimmung des intrakraniellen Drucks. Die Methode bietet darüber hinaus die Möglichkeit, quantitative Informationen über den kraniozervikalen Blut- und Liquorfluss zu gewinnen und hierdurch mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung eines erhöhten intrakraniellen Drucks bei Patienten mit cAVM zu untersuchen.<sup>63</sup>

Die MRT besitzt zusätzlich den großen Vorteil, dass sie nach derzeitigen Erkenntnissen bei den in der Routine verwendeten Feldstärken unter Beachtung der allgemeinen Kontraindikationen keine nennenswerten Nebenwirkungen für den Menschen aufweist.

## 1.3. Grundlagen der Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie

### 1.3.1. Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie basiert auf dem Phänomen der Kernmagnetresonanz von Atomkernen, die eine ungerade Nukleonenzahl aufweisen. Kerne des Wasserstoffs, die aus nur einem Proton ( $H^+$ ) bestehen, eignen sich sehr gut für die Nutzung dieses physikalischen Prinzips, denn Wasser ( $H_2O$ ) stellt das einfachste und häufigste Molekül im menschlichen Körper dar.<sup>64</sup> Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls um seine Längsachse, den sogenannten Kernspin. Die dabei rotierende elektrische Ladung erzeugt ein magnetisches Dipolmoment. Bei normalen Temperaturen bewirkt die thermische Energie der Kerne, dass

die Dipolmomente fast vollständig isotrop ausgerichtet sind, das heißt, dass sie im menschlichen Gewebe ungeordnet vorliegen. Nur eine kleine Anzahl von Atomkernen befindet sich entsprechend der Boltzmann-Verteilung im Zustand der niedrigsten Energie, wobei deren Dipolmomente in Richtung des statischen Magnetfeldes ausgerichtet sind. Die Mehrheit der Dipolmomente kompensiert sich, da sie in entgegengesetzte Richtungen weisen. Beim Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes  $B_0$  richten sich die Protonen entlang der Hauptmagnetfeldachse aus. Dabei können die Protonen entweder den parallelen oder den antiparallelen Zustand einnehmen. Auf Grund der Tatsache, dass der Großteil der Protonen die energetisch günstigere Position (parallel des Magnetfeldes) einnimmt, folgt aus der Summe der magnetischen Vektoren der Spins eine messbare Längsmagnetisierung. Zusätzlich zu der Rotation um die eigene Achse der Protonen (Spin) rotieren die Spins kreiselförmig um die Längsachse des Hauptmagnetfeldes (= Präzession). Sie erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz (Larmorfrequenz  $\omega$ ), welche direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  ist. Das Phänomen der Kernresonanz wird durch Hochfrequenz-(HF)-Impulse hervorgerufen, die von einer Sendespule ausgesandt werden (entsprechend der Präzessionsfrequenz der Protonen). Diese Zufuhr von Energie führt zu einer Anregung des Spin-Systems und zur Überführung einiger parallel ausgerichteter Protonen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand. Neben dieser Anregung erzielen die HF-Impulse eine Synchronisierung aller Protonen in eine gemeinsame Ausrichtung (Transversalmagnetisierung). Nach dem Abschalten des HF-Impulses geben die Protonen ein hochfrequentes Kernresonanzsignal ab, welches der Larmorfrequenz entspricht. Bringt man nun eine Empfangsspule in die Nähe dieser Protonen, so kann diese von den Protonen ausgehende Strahlung gemessen werden. Dieses empfangene "Antwortsignal" beschreibt das eigentliche MR-Signal und ist die Grundlage für die MR-Bildgebung, bevor diese durch Verstärker und das Rechensystem zur Bildrekonstruktion weiter verarbeitet wird. Danach bewirken zwei gleichzeitig voneinander unabhängig ablaufende Relaxationsprozesse den Zerfall des MR-Signals nach Abschalten eines HF-Impulses. Diese Prozesse sind zum einen die Spin-Gitter-Relaxation ( $T_1$ -Relaxation) und zum anderen die Spin-Spin-Relaxation ( $T_2$ -Relaxation). Durch Wechselwirkungen mit den umgebenden Atomen fallen die angeregten Protonen unter Energieabgabe an die Umgebung auf ihr energieärmeres Ausgangsniveau zurück. Bei der  $T_1$ -Relaxation baut sich der Gesamtmagnetisierungsvektor wieder in Richtung des Hauptmagnetfeldes auf. Mit  $T_1$  wird dabei die Zeitkonstante bezeichnet, die die Zeit

beschreibt, in der 63% der Protonen beim Aufbau der Längsmagnetisierung, wieder ihren Ausgangszustand eingenommen haben. Sie ist also das Maß der Geschwindigkeit, wie schnell die Spins nach einer Anregung wieder anregbar sind. Die  $T_2$ -Relaxation beschreibt den Zerfall der transversalen Magnetisierung durch Verlust der Phasenkohärenz. Diese Relaxation ist also für eine Dephasierung verantwortlich. Die  $T_2$ -Zeit beschreibt dabei die Zeit, bis die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ausgangswertes abgefallen ist. Durch die  $T_2$ -Zeit wird also vor allem die Geschwindigkeit bestimmt, mit der das MR-Signal nach einer Anregung wieder abklingt. Die  $T_1$ - und die  $T_2$ -Relaxation sind gewebespezifisch. Das in der Empfangsspule empfangene Signal stammt immer aus einem im Gesamten angeregten Volumen. Für die Bildberechnung ist jedoch eine eindeutige Ortskodierung des Signals eines Volumenelements (Voxel = Volumen x Element) nötig. Für diese Kodierung nutzt man zum einen die Resonanzbedingung, durch die die Protonen nur durch eine mit der Präzessionsfrequenz übereinstimmende Frequenz anregbar sind, zum anderen die oben erwähnte Larmorbeziehung. Parallel zur Einsendung von HF-Anregungsimpulsen werden durch zusätzliche Magnetspulen (Gradientenspulen) weitere drei Magnetfelder erzeugt (Schichtselektions-, Phasenkodier- und Frequenzkodiergradient), welche das Hauptmagnetfeld überlagern. Die Folge ist jeweils eine entsprechend den verschiedenen Magnetfeldstärken bestimmte Larmorfrequenz in einer eng begrenzten Region (Schicht) und somit eine selektive Anregung innerhalb des umgebenden Areal. Mithilfe des Schichtselektionsgradienten ist durch die gewählte Frequenzbandbreite des HF-Impulses eine freie Wählbarkeit der gewünschten Schichtdicke- und Position möglich. Wenn als Beispiel die Schicht entlang der Z-Achse gewählt wurde, erfolgt nach der Anregung durch den Phasenkodiergradienten eine Phasenkodierung quer zum ersten Schichtselektionsgradienten, also entlang der Y-Achse. Dieser Phasenkodiergradient verursacht durch Erzeugung verschiedener Larmorfrequenzen eine ortsabhängige Phasenverschiebung der Spins. Dieser Vorgang wird mit leicht variierten Phasenkodiergradienten mehrfach wiederholt. Dadurch wird die Phasenaufteilung für jeden einzelnen Spin exakt ermittelt. Für die Aufschlüsselung der Lokalisation der Spins in X-Richtung wird der Frequenzkodiergradient eingesetzt, der rechtwinklig zu den anderen beiden Gradienten steht und während der Signalauslese eine unterschiedliche Präzessionsfrequenz bedingt. Somit haben die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit und senden dementsprechend eine andere Larmorfrequenz. Die zweidimensionale Information kann durch eine zusätzliche Phasenkodierung in

Richtung Z-Achse noch um die dritte Dimension erweitert werden. Durch Phase und Frequenz der Spins kann jedes Voxel eindeutig in seiner Position definiert werden. Mithilfe der Fourier-Transformation durch den im MR-System integrierten Array-Prozessor ist durch eine Analyse der Phasenkodierung und des Frequenzspektrums das Ermitteln der exakten Lokalisation und der Amplitude des empfangenen MR-Signals möglich. Aus diesen zwei- bzw. dreidimensionalen Frequenzdatensatz kann im Anschluss ein MR-Bild berechnet werden. In dem zweidimensionalen MR-Bild, welches digital berechnet wurde, liegen die Volumeninformationen (Voxel) als Pixel vor. Das dargestellte zweidimensionale Schnittbild umfasst eine Matrix von Pixeln, ein zweidimensionales Raster, wobei jedes einzelne Quadrat des Rasters ein Pixel darstellt. Diesem Quadrat wird entsprechend eine Signalintensität zugeordnet. Der Bildkontrast wird zum einen durch die Protonendichte, also die verfügbare Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit, aber im Wesentlichen durch die spezifischen  $T_1$ - und  $T_2$ - Relaxationszeiten des Gewebes gegeben. Diese sogenannte Wichtung der Gewebeparameter ergibt sich aus den apparativen Bildparameter TR, TE und Flipwinkel. TR bezeichnet die Repetitionszeit (englisch: time of repetition) und beschreibt den Zeitabstand zwischen den während der Ortskodierung mehrfach wiederholten Anregungsimpulsen und beeinflusst maßgeblich den  $T_1$ -Kontrast. Die Echozeit TE (englisch: time to echo) ist der Zeitraum zwischen Anregung und Messung des MR-Signals und bestimmt den Einfluss von  $T_2$ -Relaxation auf den Bildkontrast. Der Flipwinkel schließlich bezeichnet den Auslenkungsgrad des Magnetisierungsvektors in der Transversalebene. Abhängig von der Fragestellung kann für einen optimalen Bildkontrast der Einfluss der oben genannten Parameter beliebig verändert werden. Diese gewebspezifische Signalgebung erlaubt die Differenzierung von pathologischen Veränderungen gegenüber dem gesunden Gewebe.<sup>65-73</sup>

### 1.3.2. Morphologische Sequenzen

Die FLAIR-Sequenz (Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz) ist vor allem für die Diagnostik hyperintenser Läsionen im Gehirngewebe geeignet, welche bei konventionellem  $T_2$ -Kontrast vom hellen Liquorsignal überlagert werden. Hierbei ermöglichen Inversion-Recovery-Sequenzen (IR-Sequenzen) eine gezielte Unterdrückung von Signalen unterschiedlicher Gewebearten. Mittels der FLAIR-Sequenz wird selektiv das Liquorsignal unterdrückt. Zu diesem Zweck wird zunächst durch einen  $180^\circ$ -Präparationspuls der Längsmagnetisierungsvektor umgekehrt. Im Verlauf der Relaxation nimmt die negative

Längsmagnetisierung anschließend durch die transversale Ebene wieder ihre ursprüngliche Ausrichtung an. Während die Längsmagnetisierung der Liquorflüssigkeit den Nullpunkt passiert, wird ein  $90^\circ$ -HF-Impuls eingestrahlt. Dadurch kommt es zu einer fehlenden Signalgebung des Liquors, das Signal wird unterdrückt. Als Inversionszeit  $T_I$  (Inversion Time) wird dabei der Zeitraum zwischen dem Einstrahlen des  $180^\circ$ -Impulses und dem  $90^\circ$ -Impuls bezeichnet. Da der Liquor eine lange Relaxationszeit aufweist, wird dementsprechend eine lange Inversionszeit (ca. 2000ms) gewählt. Das eigentliche Signal wird dann mittels einer Spin-Echo-Sequenz (SE-Sequenz) erzeugt. Auf den  $90^\circ$ -Impuls folgt wiederum ein  $180^\circ$ -Impuls. Dieser verhindert die Dephasierung des Spins durch äußere Feldinhomogenitäten (Zeitkonstante  $T_2$ ). Das nach der abermaligen Phasierung durch den  $180^\circ$ -Impuls empfangene Signal wird schließlich als Echo bezeichnet.<sup>64-66</sup>

Die MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging) nutzt in der Aufnahmetechnik das Prinzip der ultraschnellen Gradientenechotechnik TurboFLASH (englisch: Fast Low Angle Shot) als Grundlage. Das Besondere an der MP-RAGE ist die sehr schnelle Akquisitionszeit. Bei den Gradientenecho-Sequenzen wird das Echo durch de- und rephasierende Gradientenimpulspaare hervorgerufen. Hierbei wird bei kurzen Repetitionszeiten nach einer Anregung die restliche Transversalmagnetisierung vor dem nächsten HF-Impuls mit Hilfe eines zusätzlichen Magnetfeldgradienten zerstört. Aus diesem Grund kommen TurboFLASH-Sequenzen mit sehr kurzen Repetitionszeiten, Echozeiten und kleinen Flipwinkeln (unter  $90^\circ$ ) aus. Kleine Flipwinkel wirken sich jedoch negativ auf den Bildkontrast aus, da das Unterscheiden der Signalamplituden verschiedener Gewebe trotz spezifischer  $T_1$ -Relaxationszeiten wegen der kurzen Repetitionszeiten kaum möglich ist. Um trotzdem einen  $T_1$ -gewichteten Bildkontrast aufrecht zu erhalten, erfolgt bei der TurboFLASH-Technik vor der Datenakquisition die Vorschaltung eines präparierenden Inversionspulses von  $180^\circ$ . Dadurch werden zum Zeitpunkt der Signalaufnahme nach der Inversionszeit  $T_I$  die Spins in verschiedenen Geweben in unterschiedlichen Relaxationszeiten detektiert. Mithilfe der MP-RAGE-Sequenz kann eine hochaufgelöste Aufnahme eines dreidimensionalen Datensatzes des Kopfes innerhalb von ca. 6 Minuten erfolgen oder im Rahmen volumetrischer Studien das zerebrale Volumen aus der Anzahl und Größe der Voxel im MR-Datensatz quantifiziert werden.<sup>62,64-66</sup>

### 1.3.3. Phasenkontrastangiographie

Die Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie ermöglicht durch die Ermittlung tridirektional kodierter Geschwindigkeitsdaten die Darstellung der Strömungsverhältnisse des Blutes im menschlichen Körper.<sup>74</sup>

Die Phasenkontrastangiographie bietet zusätzlich zur Gefäßdarstellung auch die Möglichkeit der Bestimmung von Flussrichtung, Flussgeschwindigkeit und die quantitative Ermittlung des Flussvolumens. Mithilfe dieser Methode können auch Gefäße mit langsamerem Blutfluss, wie dies auch bei cAVM der Fall sein kann, dargestellt werden.<sup>62</sup>

Als Grundlage der Technik der Phasenkontrastmessung dient die Änderung der Transversalmagnetisierung. Weiterhin basiert dieses komplexe Messverfahren darauf, dass sich die Gradientenfelder in ihrer Auswirkung auf statisches Gewebe und fließendes Blut unterscheiden. Eine intravenöse Kontrastmittelgabe ist bei dieser Technik nicht erforderlich.<sup>62,75</sup> Die Sequenzen der Phasenkontrastangiographie beruhen auf schnellen Gradientenecho-Sequenzen, denen im Zeitfenster zwischen HF-Anregungsimpuls und Signalakquisition weitere bipolare Gradientenimpulse in Richtung der drei Gradienten im Raum (Schichtselektions-, Phasenkodier- und Auslesegradienten) zugeschaltet werden können. Die temporär zugeschalteten Gradienten dienen dem Zweck der gerichteten Beeinflussung der Phase von sich bewegenden Protonen. Damit wird die Sequenz auf Flüsse sensitiviert.<sup>66</sup>

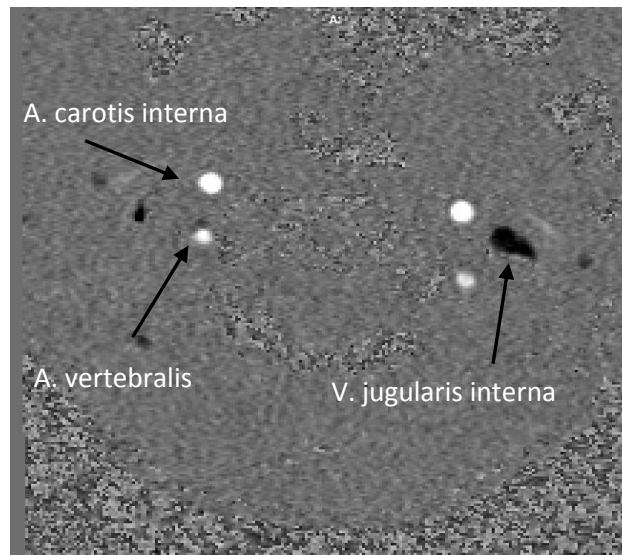
Die bipolaren Gradientenimpulse ergeben in der Summe identische Feldänderungen, aber in entgegengesetzter Gradientenrichtung. Die Gradientenfelder bewirken durch die verschiedenen Larmorfrequenzen eine Dephasierung der Magnetisierung. Dabei unterscheidet sich die Stärke der Dephasierung bei statischem Gewebe und fließendem Blut. Das statische Gewebe ist hierbei immer einem konstanten Wert des Magnetfeldes ausgesetzt, fließendes Blut hingegen unterschiedlich starken Magnetfeldern. Der erste Gradientenimpuls bewirkt eine Dephasierung der Spins in einer ausgewählten Schicht. Durch den darauffolgenden Impuls wird eine Rephasierung verursacht und die Spins von stationären Protonen kehren in ihre Ausgangslage zurück. Hierbei entsteht folglich keine Netto-Phasenänderung, im Gegensatz zu Spins von Protonen, die sich in dem Zeitraum zwischen den Gradientenimpulsen fortbewegt haben. Bei diesen Spins kann die Phasenänderung nicht kompensiert werden, da sich der Magnetisierungsvektor um einen

Betrag abhängig von der Flussgeschwindigkeit ändert, mit der sich die Spins längs der flusssensitiven Gradientenrichtung bewegen. Der flussinduzierte Phasenshift  $\Phi$  beschreibt den linearen Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und der resultierenden Phasenverschiebung. Er wird durch die Formel

$$\Phi = \gamma \cdot \delta \cdot G \cdot v \quad [3]$$

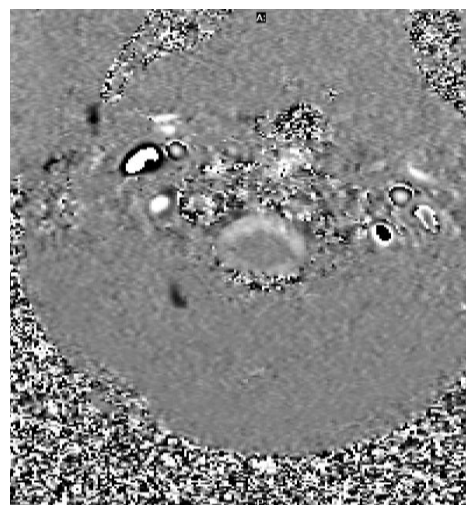
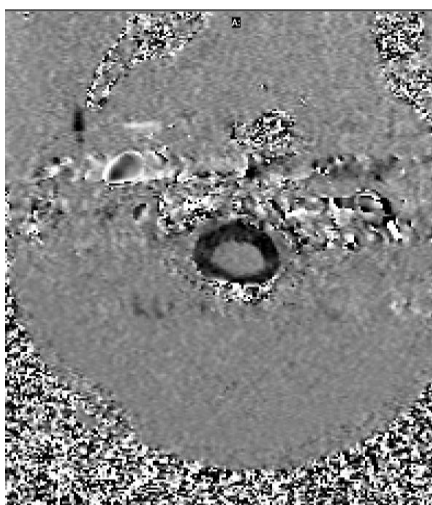
berechnet ( $\gamma$  = gyromagnetische Konstante;  $\delta$  = zeitlicher Abstand der Gradientenimpulse;  $G$  = Integral des Gradienten;  $v$  = Geschwindigkeit). Mit dieser Formel können mithilfe der gemessenen Phasenverschiebung direkt die Flusskodierung im Bild ermittelt, die Flussgeschwindigkeiten berechnet sowie der Fluss quantifiziert werden.<sup>62</sup> Neben der flusssensitiven Messung wird ein zweiter, sogenannter flusskompensierter Referenzdatensatz gewonnen. Hierbei kann durch passende Kombination von Polarität und Dauer mehrerer Gradientenimpulspaare die Phasenverschiebung der Spins unabhängig von ihrer Geschwindigkeit kompensiert werden. Durch diese Kompensation besitzen fließende wie auch stationäre Spins bei der Signalaufnahme keine unterschiedliche Signalintensität. Mittels komplexer Subtraktion ergibt sich aus den Signal-Datensätzen  $S_1$  (flusssensitiv) und  $S_2$  (flusskompensiert) für jeden abgebildeten Punkt eines Voxels ein komplexes Differenzsignal  $\Delta S$ . Mithilfe der Vektorsubtraktion wird das Signal der stationären Spins unterdrückt und nur die bewegten Spins werden für die Flussdarstellung verwendet. Hierbei ist  $\Delta S$  abhängig von der Phasenverschiebung  $\Phi$  der Spins in jedem Pixel und somit auch abhängig von der Geschwindigkeit. Der Subtraktionsvektor stellt sich entsprechend seiner Länge als Pixelintensität dar. Dementsprechend gibt die Signalintensität eines Pixels im Phasenkontrastbild Auskunft über die mittlere Flussgeschwindigkeit der Protonen am jeweiligen Ort.<sup>62,75-79 80</sup> Der Grauwert eines Pixels steht für die jeweilige Phasenlage zwischen  $\pm 180^\circ$ . Wobei das Vorzeichen aus der Flussrichtung des Blutes in Bezug auf die flusskodierende Gradientenrichtung ermittelt wird. In Abbildung 1 ist eine Phasenkontrastmessung vom arteriellen und venösen Blutfluss mit Kodierung des Flusses entlang der Z- Achse dargestellt. Die Schnittebene erfolgte axial, senkrecht zur Flussrichtung in den abgebildeten Gefäßen auf Höhe der Vertebralisschleife. Der Fluss in den Arterien mit positiven Phasenänderungen von  $0^\circ$  bis  $+180^\circ$  stellt sich weiß dar, der Fluss in den Venen hingegen stellt sich entsprechend der entgegengesetzten Flussrichtung mit einer negativen Phasendifferenz zwischen  $0^\circ$  und  $-180^\circ$  schwarz dar.<sup>66</sup>



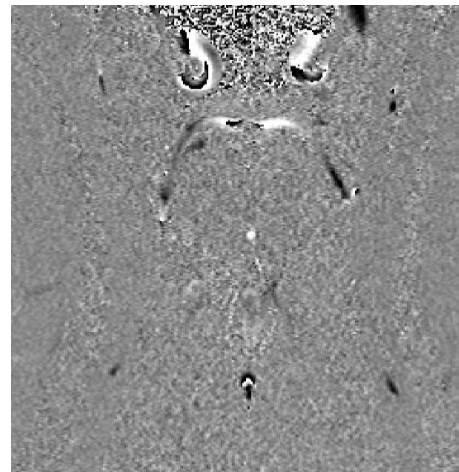
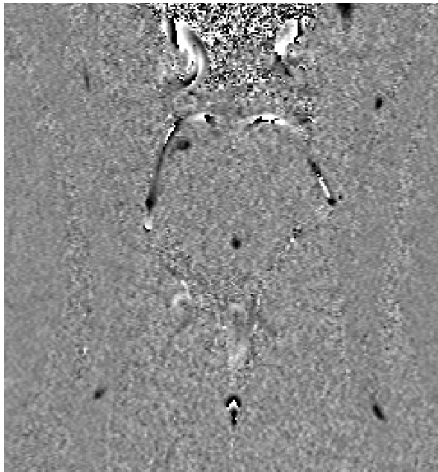


**Abb. 1: Phasenkontrastmessung von arteriellem (weiß) und venösem (schwarz) Blutfluss**

In den folgenden vier Abbildungen wird die Phasenkontrastmessung des Liquorflusses dargestellt: Abbildung 2 und 3 zeigen Schichtführungen auf Höhe des 2. Zervikalwirbels, Abbildung 4 und 5 auf Höhe des Aquädukts. Da der Liquorfluss durch die Pulsatilität des Blutes bedingt pendelt, stellt er sich während der Aufnahme eines Herzschlages in der Systole schwarz und in der Diastole weiß dar; die Farbkodierung ist hierbei willkürlich gewählt und wird von unterschiedlichen Herstellern von Magnetresonanztomographen unterschiedlich gewählt. Die Schnittführung der Aufnahme erfolgte jeweils senkrecht zur Flussrichtung des Liquors.

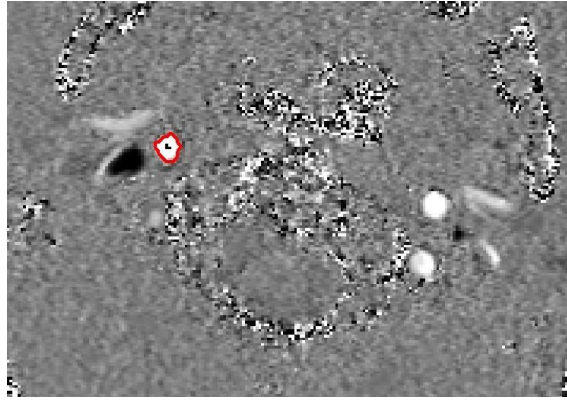


**Abb. 2 und 3: Phasenkontrastmessung des Liquorflusses (links: Systole; rechts: Diastole)**



**Abb. 4 und 5: Phasenkontrastmessung des Liquorflusses (links: Systole; rechts: Diastole)**

Mithilfe geeigneter Schaltschemata, z.B. der gezielten Einstellung von Stärke und Richtung des bipolaren Gradientenmagnetfeldes, können die Flusskodierung entlang einer gewünschten Richtung sowie der Bereich der Flussgeschwindigkeit, für die die Sequenz empfindlich sein soll, gewählt werden. Bei einem Phasenshift  $\Phi$  von  $180^\circ$  besitzt der Subtraktionsvektor seine maximale Länge, dabei sind die Richtungen der Magnetisierungsvektoren  $S_1$  und  $S_2$  genau entgegengesetzt. Mit der Geschwindigkeit, die einen Phasenshift  $\Phi$  von  $180^\circ$  erzeugt, werden die maximal auflösbare Geschwindigkeit und damit die Flussempfindlichkeit einer Phasenkontrastsequenz vorgegeben, was dem VENC entspricht. Die Einstellung des VENC-Parameters wird entsprechend der höchsten zu erwartenden Flussgeschwindigkeit im darzustellenden Volumen festgelegt. Flussartefakte, sogenannte Alias, können auftreten, wenn es durch einen zu niedrig eingestellten VENC-Parameters bei höheren Flussgeschwindigkeiten zu Phasenänderungen über  $180^\circ$  kommt.<sup>64,66,79</sup> In der Abbildung 6 sind solche Alias veranschaulicht.



**Abbildung 6: schwarze Alias im weiß dargestellten arteriellen Fluss der rechten A. carotis interna**

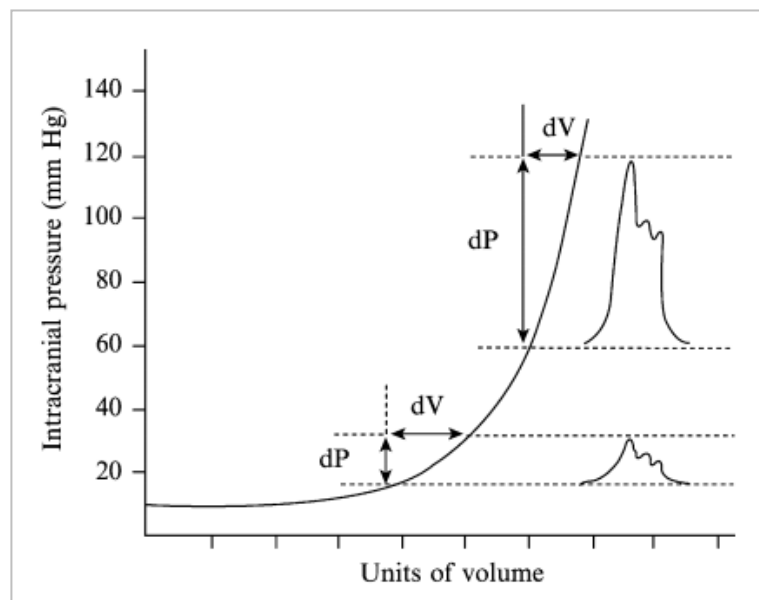
#### 1.3.4. Phasenkontrast-Sequenzen

Um MR-tomographische Flussmessungen mit Phasenkontrast-Sequenzen durchzuführen, ist eine sogenannte Geschwindigkeitskodierung (Velocity Encoding, VENC) notwendig. Dies kann als Single- oder als Dual-Sequenz erfolgen. Die Dual-Sequenz vermag gleichzeitig Flüsse mit hohem VENC, also schnellem Blutfluss wie in den Arterien, und mit niedrigem VENC, also mit langsamer Geschwindigkeit wie der Liquorfluss, aufzunehmen. Somit können gleichzeitig der schnelle Fluss in den arteriellen, der variable Fluss der venösen Hals-Kopfgefäße und der langsame Liquorfluss akquiriert werden. Die Single- und die Dual-Sequenz können in Bezug auf Technik, Qualität und Ergebnis als gleichwertig angesehen werden. Allerdings besitzt die Dual-Aufnahmetechnik den Vorteil, dass sie bei der Blut- und Liquorflussmessung weniger fehleranfällig ist. Dies rührt daher, dass die Flussmessungen während der Untersuchung durch die simultane Akquisition ungeachtet möglicher Veränderungen der Herzfrequenz des Probanden immer synchronisiert werden. Eine mögliche Einschränkung der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit besteht, wenn sich zwischen den zwei getrennten Phasenkontrastmessungen mit hoher und niedriger Kodierung für die Flussgeschwindigkeiten die Herzfrequenz ändert. Hierdurch ist die zeitliche Übereinstimmung zwischen den Blut- und Liquorflüssen nicht vollständig gewährleistet.<sup>81</sup>

## 1.4. MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks

### 1.4.1. Neurophysiologische Grundlagen

Diese MR-basierte Methode wendet Prinzipien der Physiologie und des Flüssigkeitsdynamikgesetzes in Kombination mit der Dynamik der Phasenkontrast-MR-Angiographie an, um den intrakraniellen Druck (ICP) und die Elastance abzuschätzen. Grundlage hierfür ist, dass der Blutfluss pulsatiler Natur ist und es somit während jedes Herzzyklus zu einer umschriebenen intrakraniellen Volumenbelastung kommt. Zudem wird die Tatsache genutzt, dass im physiologischen Bereich eine monoexponentielle Beziehung zwischen intrakranielltem Druck und Volumen besteht. Die Veränderung des Drucks pro Volumenänderung wird als Elastance bezeichnet. In Abbildung 7 ist diese monoexponentielle ICP-Volumenkurve dargestellt.



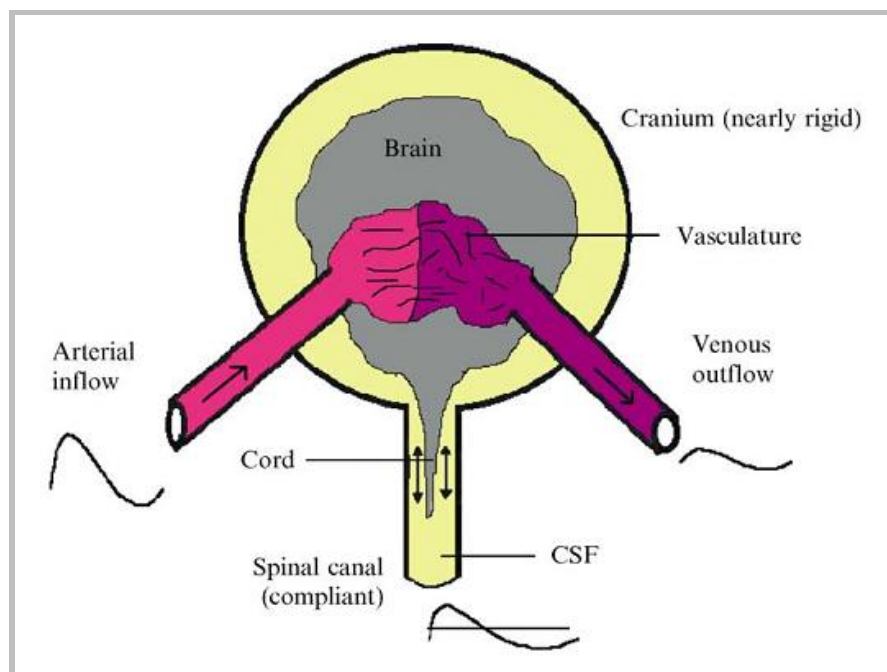
**Abbildung 7: monoexponentielle ICP-Volumenkurve.  $dP$  = unit change in volume during the cardiac cycle;  $dV$  = pressure change during the cardiac cycle<sup>82</sup>**

Wenn das Volumen im intrakraniellen Raum ansteigt, steigt demnach auch der intrakranielle Druck exponentiell an. Bei geringem Druck ist die Elastance klein, ein erhöhter Druck hingegen führt aufgrund der Volumenzunahme zu einem Anstieg der Elastance. Die Elastance kann als monoexponentielle Funktion des Volumens aus der Kurve aus Abbildung 8 abgeleitet werden. Da Druck und Elastance exponentielle Funktionen des

Volumens sind, ist wiederum die Elastance eine lineare Funktion des intrakraniellen Drucks und der mittlere intrakranielle Druck lässt sich aus dieser ableiten.<sup>83-86</sup>

#### 1.4.2. Modell der Methode

Der MR-basierten nicht-invasiven Bestimmung des intrakraniellen Drucks liegt das kraniospinale Modell nach Alperin zu Grunde.<sup>82</sup> Dieses Modell basiert auf der Monro-Kellie-Doktrin, die besagt, dass das intrakranielle Volumen im Gesamten immer gleich sein muss, damit der intrakranielle Druck konstant bleibt. Da der Schädel einen weitgehend starren Hohlraum darstellt und Hirngewebe, Blut und Liquor im physiologischen Bereich weitgehend inkompressibel sind, kommt es während eines Herzschlages zu Fluktuationen von Volumen und Druck im intrakraniellen Raum.<sup>87</sup> Das kraniospinale Modell nach Alperin in Abbildung 8 veranschaulicht diese Vorstellung. In diesem Modell gilt, dass es während jeden Herzschlages aufgrund der pulsatilen Eigenschaft des Blutes zu kleinen, zyklischen, jedoch darstellbaren Variationen des intrakraniellen Volumens und des intrakraniellen Drucks kommt.<sup>63</sup>



**Abbildung 8: kraniospinales Modell nach Alperin<sup>82</sup>**

Dieses Modell stellt den arteriellen Einstrom in die Schädelhöhle, den venösen Ausstrom und den oszillierenden Liquorfluss (in Abbildung als CSF bezeichnet, englisch: cerebrospinal fluid) zwischen Kranium und Spinalkanal dar.<sup>88</sup> Da in der Systole der arterielle Einstrom in die Schädelhöhle den venösen Ausstrom übersteigt, kommt es zu

einem Anstieg des intrakraniellen Volumens. Die exponentielle Beziehung zwischen Volumen und Druck führt während der Systole auch zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks. Zum Ausgleich strömt Liquor durch das Foramen magnum nach caudal in den Spinalkanal. Während der Diastole überwiegt hingegen der venöse Ausstrom den arteriellen Einstrom, somit nimmt das Blutvolumen in der Schädelhöhle wieder ab und der Liquor fließt dementsprechend in die umgekehrte Richtung aus dem Spinalkanal zurück in die Schädelhöhle. Betrachtet man aber das intrakranielle Gesamtvolumen gemittelt über einen Herzzyklus, so ist es konstant.<sup>63,89</sup>

## 1.5. Ziele dieser Arbeit

Im Mittelpunkt dieser wissenschaftlichen Arbeit steht die Fragestellung, ob und inwiefern eine cAVM die kraniozervikalen Flussparameter und die intrakraniellen Druckverhältnisse verändert.

Die Motivation für die Durchführung dieser klinisch-experimentellen Arbeit sind die bisher ungenügenden Literaturdaten über die Art und das Ausmaß der Reaktion des Gehirns, die durch die cAVM und deren veränderten Flusseigenschaften bewirkt werden. Während die lokale Autoregulation des perinidalen Gewebes und deren mögliche Veränderungen ausgiebig erforscht wurden, ist über eine mögliche Beeinflussung der gesamten zerebralen Autoregulation und des ICP durch cAVM in der Literatur bislang wenig bekannt. Es ist beschrieben, dass cAVM zu einem gesteigerten intrakraniellen Blutfluss führen können.<sup>12</sup> Ob veränderte zerebrale Flusseigenschaften aber die venöse Drainagekapazität übersteigen und somit eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks nach sich ziehen, wurde bisher noch nicht umfassend untersucht. Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit soll diese Fragestellung exploriert werden.

Eine weitere Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass Patienten mit cAVM einen erhöhten kraniospinalen Liquorfluss und einen erhöhten Liquorfluss durch den Aquädukt aufweisen, um den intrakranieller Druck trotz des erhöhten Blutflusses konstant zu halten. Auch sind nach aktuellem Literaturstand noch keine Studien bekannt, in denen der intrakranielle Druck und die intrakraniellen Blut- und Liquorflüsse bei Patienten mit cAVM mittels eines nicht-invasivem auf MR-basierten Verfahren bestimmt wurden.

Weiterhin soll mithilfe dieses Studiendesigns eruiert werden, ob eine Korrelation zwischen intrakraniellen Druck- und Flussparametern und dem Nidusvolumen bzw. dem tCBF besteht sowie ob ein Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall zwischen einer Radiochirurgie-Therapie und der MR-Untersuchung und den intrakraniellen Druck- und Flussparametern besteht. Zudem soll geprüft werden, ob das Nidusvolumen ein Risikofaktor für eine intrakranielle Druckerhöhung darstellt. Da ein cAVM-bedingter erhöhter intrakranieller Druck das Therapiemanagement maßgeblich mitbestimmt, ist es erstrebenswert, die Patienten mit cAVM zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Druckerhöhung aufweisen.<sup>23</sup>

Aufgrund bisher fehlender Normwerttabellen der hier erhobenen Fluss- und Druckparameter war ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Exploration von Vergleichswerten für die intrakraniellen Fluss- und Druckparameter gesunder Kontrollen mittels dieser nicht-invasiven MR-basierten Methode und die weitere Etablierung dieser Methode in die Forschung und den klinischen Alltag.

## 2. Methoden

### 2.1. Ethikvotum

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission (Projekt-Nummer: 77/2008) vor.

### 2.2. Einschlusskriterien der Studie

#### 2.2.1. Patienten

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer diagnostizierten cAVM und einem gutem Allgemeinzustand sowie mit einem Lebensalter zwischen 16 und 70 Jahren.

Zudem wurden nur Patienten und Probanden eingeschlossen, bei denen eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag.

### 2.2.2. Probanden

Einschlusskriterien für die gesunden Kontroll-Personen (= Probanden) stellten ebenfalls ein guter Allgemeinzustand und das zu den Patienten mit cAVM äquivalente Alter und Geschlecht dar (Matching). Der Altersunterschied durfte maximal plus/minus 2 Jahre betragen.

## 2.3. Ausschlusskriterien der Studie

Als allgemeine MR-Kontraindikationen galten für Patienten und Probanden gleichermaßen Klaustrophobie, Schwangerschaft und ferromagnetische intrakorporale Fremdkörper (Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, Endoprothesen mit ferromagnetischem Metall etc.).

### 2.3.1. Patienten

Ausschlusskriterien der Studie für Patienten mit cAVM stellten kardiopulmonale Vorerkrankungen und akute oder subakute raumfordernde intrakranielle Blutungen dar.

Zusätzlich stellten aufgrund der für die klinisch-indizierte, zeitaufgelöste MR-Angiographie erforderlichen Kontrastmittelgabe eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von weniger als 30 ml/min und eine bekannte Unverträglichkeit von MRT-Kontrastmitteln Ausschlusskriterien dar.

### 2.3.2. Probanden

Bei der Rekrutierung der gesunden Probanden stellten neurologische und psychische Erkrankungen sowie stattgehabte Schädelhirntraumata jeden Grades Kontraindikationen zum Einschluss in die Studie dar.

## 2.4. Aufklärung und Einverständniserklärung

Alle Probanden und Patienten wurden über die Studie und den Ablauf und Ziel der Untersuchung sowie deren Kontraindikationen und Risiken aufgeklärt.



Für jeden Probanden und Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Untersuchung und zur wissenschaftlichen Verarbeitung der erhobenen Daten vor.

## 2.5. Pseudonymisierung und Archivierung

Alle erhobenen Daten der Patienten und Probanden wurden pseudonymisiert. Das heißt, dass anstatt des Namens eine Buchstaben- und Zahlenkombination für die weitere Verarbeitung der Daten verwendet wurde. Nur der Studienleiter und die verantwortliche MTRA kennen die genaue Zusammensetzung der Pseudonymisierung. Zudem wurden die pseudonymisierten Daten auf einen zweiten Passwort-geschützten Rechner gespeichert, zu dem nur der Studienleiter und die verantwortliche MTRA Zugang besitzen.

Die schriftlichen Einverständniserklärungen werden in einem abschließbaren Raum im Klinikum Großhadern in München aufbewahrt.

## 2.6. Patienten- und Probanden-Kohorte

In der vorliegenden klinisch-experimentellen Fall-Kontroll-Studie wurden in einem Zeitraum von Dezember 2009 bis Dezember 2011 insgesamt 40 Patienten mit cAVM im Alter von 17 bis 62 Jahren (Median 39,1 Jahre) mit der Magnetresonanztomographie untersucht. Davon waren 17 weiblich und 23 männlich.

Es wurden nur Patienten mit cAVM mit einer klinischen Indikation untersucht, die zum Zweck der Verlaufskontrolle nicht therapierter und therapierter cAVM erfolgte.

Von den untersuchten 40 Patienten mit cAVM, die zur MR-Kontrolluntersuchung einbestellt wurden, musste ein Patient von der Studie ausgeschlossen werden, da bei ihm eine große subdurale Blutung festgestellt wurde. Zudem konnten 9 AVM-Datensätze aufgrund von Metall-, Bewegungs- oder Flussartefakten, die eine Auswertung unmöglich machten, nicht verwendet werden. In die statistische Analyse gingen somit 30 Patienten mit cAVM ein (Alter: 17–62 Jahre, Median: 39,1 Jahre; weiblich: 12 N, männlich: 18 N). Das Liquorschlagvolumen durch den Aquädukt konnte aufgrund von Flussartefakten nur bei

insgesamt 28 Patienten mit cAVM und 29 gesunden Kontrollen miteinander verglichen werden.

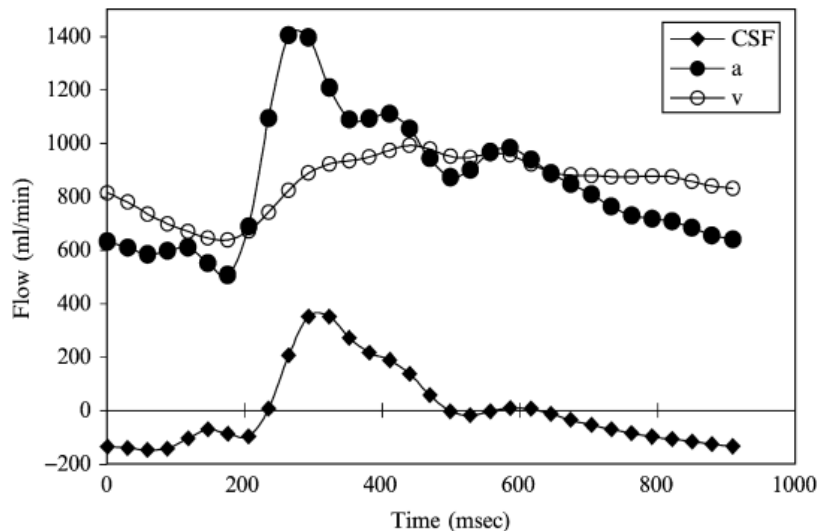
Zu je einem Patienten mit cAVM wurde eine Geschlecht und Alters entsprechende gesunde Kontrollperson (Proband) untersucht. Dabei lag der maximale Altersunterschied bei 2 Jahren (Median 0,7 Monate).

## 2.7. Datenakquisition

### 2.7.1. Ermittlung von Fluss- und Volumenparametern

Mit Hilfe der Puls-korrelierten MR-Phasenkontrastangiographie kann die Flussdynamik des arteriellen und venösen Blutflusses und des Liquorflusses in der Schädelhöhle veranschaulicht und später durch eine entsprechende Software quantifiziert werden. Dabei werden der pulsierende arterielle und venöse Blutfluss sowie der Liquor Ein- und Ausstrom im intrakraniellen Raum dargestellt. Zur Darstellung des kraniellen Blutstroms wird eine Schnittebene auf Höhe der Atlasschleife senkrecht zur Flussrichtung gewählt.<sup>90</sup> Der zwischen Schädel und Spinalkanal pendelnde Liquor wird an Hand von Bildern dargestellt, die aus einer anatomisch orientierten transversalen Schnittfläche auf Höhe des oberen zervikalen Wirbelkörpers stammen. In dieser speziellen Schicht verlaufen die Wandbegrenzungen des Spinalkanals anatomisch parallel. Dies ermöglicht eine Darstellung des oszillierenden Liquorflusses senkrecht zu seiner Strömungsrichtung. Der totale zerebrale arterielle Blutfluss wird aus der Summe der Flüsse in den Carotisarterien und den Vertebralisarterien beidseits abgeleitet. Aus dem Fluss in den zwei Jugularvenen wird der venöse Ausstrom ermittelt. Falls in der Phasenkontrastangiographie dargestellt, können vertebrale, epidurale oder andere tiefe Venen als sekundärer venöser Abfluss mit hinzu gerechnet werden.<sup>89</sup> Zur quantitativen Blut- und Liquor-Flussbestimmung kann mithilfe einer geeigneten Software die sogenannte ROI (Region of Interest) im Phasenkontrastbild festgelegt werden. Die Errechnung der Flussrate erfolgt durch die Integration der durchschnittlichen Flussgeschwindigkeit innerhalb einer Querschnittsfläche der jeweiligen Blutgefäße bzw. des Liquorraumes innerhalb der markierten ROI über die Zeit mit der durch die Anzahl der Pixel bestimmten Fläche.<sup>79,82</sup> Der gesamte intrakranielle arterielle Blutfluss und der venöse Ausstrom während zwei

Herzschläge werden jeweils in getrennten Kurven in einem Diagramm dargestellt, siehe Abbildung 10. Der gesamte arterielle Einstrom (tCBF, englisch: total zerebral blood flow) ist während der Systole wesentlich größer als der Ausstrom. Der dazugehörige oszillierende Liquorfluss ist in der unteren Kurve der Abbildung 9 dargestellt.



**Abbildung 9: Beispiel eines totalen arteriellen Einstroms (•) und venösen Ausstroms (○), CSF-Volumenflussrate von kranial Richtung spinal (♦)<sup>82</sup>**

Der Zusammenhang zwischen initialem systolischen arteriellen Volumeneinstrom und dem zeitversetzten ausgleichenden Liquorausstrom wird anhand des Kurvenverlaufes veranschaulicht. In der Diastole stellt sich der Ausgleichsprozess entsprechend spiegelverkehrt dar. An jedem Zeitpunkt des Herzzyklus können die intrakraniellen Volumenänderungen (ICVC = intracranial volume change) gemessen werden, indem man die Differenz zwischen Ein- und Ausstrom ermittelt. Nach der Monroe-Kellie-Doktrin werden dabei Blut, Liquor und Hirngewebe als inkompressibel betrachtet und sind im Gesamten immer konstant.<sup>87</sup> Die ICVC kann aus der transkraniellen Netto-Volumenflussrate abgeleitet werden. Diese Netto-Volumenflussrate wird durch Subtraktion des venösen Ausstroms und des zwischen Kраниum und Spinalkanal oszillierenden Liquorflusses vom arteriellen Einstrom über ein Intervall zwischen zwei Zeitpunkten innerhalb der Zeitspanne eines Herzzyklus berechnet.<sup>87</sup>

Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen intrakraniellen Druckänderungen innerhalb eines Herzzyklus und dem Druckgradienten in der Liquorströmung. Die Druckgradientenkurve des Liquorflusses leitet sich aus dem in den

Phasenkontrastsequenzen kodierten Geschwindigkeitsprofil ab. Der Liquor besitzt die Eigenschaften einer inkompressiblen, viskösen Flüssigkeit. Sein Fluss im Bereich der oberen Halswirbelsäule kranial der obersten Neuroforamina ähnelt dem einer laminaren Strömung in einem starren Rohr. Daher kann zur Berechnung der strömungsmechanischen Vorgänge des Liquorflusses die Navier-Stokes-Gleichung verwendet werden. Die Strömung als physikalischer Prozess ist abhängig von Ort und Zeit, wobei jeweils Vektoren in alle drei Richtungen des Raumes mit einfließen. Dieser komplexe Vorgang kann mithilfe der Navier-Stokes-Gleichung dargestellt werden.

Die hier abgebildete Navier-Stokes-Formel<sup>82</sup>

$$\nabla P = -\rho \left( \frac{\partial V}{\partial t} + V \cdot \nabla V \right) + \mu \nabla^2 V \quad [4]$$

ermöglicht die Berechnung des Druckgradientenfeldes  $\Delta P$  im Liquorfluss aus der Flussgeschwindigkeit ( $P$  = Druck,  $\rho$  = Dichte,  $V$  = Geschwindigkeit,  $\mu$  = Viskosität,  $t$  = Zeit). Dabei sind die Geschwindigkeit  $V$  und der Druck  $P$  eine Funktion von Zeit und Ort. Der Nabla-Operator  $\nabla$  gibt an, dass es sich bei Druck und Geschwindigkeit um einen Gradienten in einem dreidimensionalen Vektorfeld handelt.<sup>63,82,89,91</sup>

### 2.7.2. Ermittlung des intrakraniellen Drucks

Die Entstehung und Regulation des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure/ ICP) wurden schon in dem Kapitel 1.4.1 erläutert.

Nach der Monro-Kellie-Doktrin stehen demnach Druck  $P$  und Volumen  $V$  als monoexponentielle Funktion in Beziehung. Diese Korrelation wird mit der intrakraniellen Elastance-Kurve in der Abbildung 8 dargestellt. Die durch Volumenänderung bedingte Druckänderung, die Elastance, lässt sich aus der Steigung der Tangente der Kurve aus Abbildung 8 als eine Ableitung der oben aufgeführten Gleichung ermitteln:

$$\frac{dP}{dV} = P_1 E_1 \times e^{E_1 \times V} = E_1 \times P \quad [5]$$

Die Elastance ( $E = \Delta P / \Delta V$ ) stellt sich als eine lineare Funktion des intrakraniellen Drucks dar und beschreibt die Steifheit eines Gewebes und ist der reziproke Wert der Compliance ( $\Delta V / \Delta P$ ), welche die Dehnbarkeit des Gewebes beschreibt.

Basierend auf dieser Gleichung ermöglicht die MR-basierte ICP-Messmethode die Berechnung der Elastance aus dem Quotienten der Druckdifferenz und der Volumenveränderung, welche physiologisch in jedem Herzzyklus auftreten und wie in den Kapiteln 2.7.1. beschrieben, ermittelt werden. Der mittlere intrakranielle Druck wird dann aus der linearen Beziehung zwischen Elastance und Druck abgeleitet.

Gleichung für den mittleren intrakraniellen Druck<sup>63</sup>:

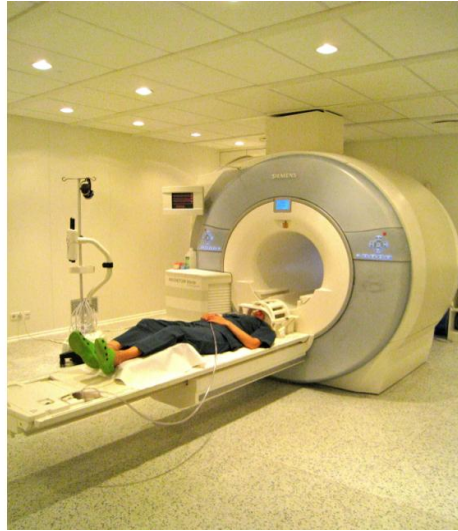
$$P = P_1 e^{E_1 V} \quad [6]$$

Der mittlere intrakranielle Druck  $P$  ergibt sich aus dem intrakraniellen Gesamtvolumen  $V$ , dem Druckkoeffizienten  $P_1$  und dem konstanten Elastance-Koeffizienten  $E_1$ .

Die Veränderungen von Druck und Volumen werden aus den maximalen Amplituden zwischen dem höchsten und niedrigsten Wert während eines Herzzyklus ("peak-to-peak") ermittelt.<sup>63,82,89,92,93</sup>

### 2.7.3. Versuchsaufbau

Die Untersuchung erfolgte an einem 3Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen, (Magnetom Verio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum Großhadern. Vor der Untersuchung wurde bei den Patienten mit cAVM ein venöser Zugang zur Kontrastmittel-Applikation gelegt. Die Patienten und Probanden befanden sich in Rückenlage. Vor Beginn der Untersuchung erhielten die Patienten und Probanden einen Gehörschutz und eine Klingel für die mögliche Kontaktaufnahme mit dem Untersucher und wurden gebeten während der gesamten Messung möglichst ruhig zu liegen. Zudem wurde ein MR-kompatibles Pulsoxymeter (Siemens AG, München) an einem Finger des Patienten/Probanden oder ein MR-kompatibles EKG (Siemens AG, München) angelegt. Anschließend wurden eine 2-Element-Kopf-Matrix-Spule (Head Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und eine 4-Element-Hals-Matrix-Spule (Neck Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) angelegt.



**Abbildung 10: MRT mit Lagerung eines Probanden (Magnetom Verio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland)**



**Abbildung 11: links/rechts: Kopf- und Halsspule (Head/Neck Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland)**



**Abbildung 12: oben/unten: MR-kompatibles EKG/Pulsoxymeter (Siemens AG, Deutschland)**

Während der Messungen bestand jederzeit für den Probanden die Möglichkeit, über eine Klingel mit dem Untersucher Kontakt aufzunehmen und die Untersuchung gegebenenfalls abubrechen. Über einen Lautsprecher konnten Untersucher und Patient oder Proband jederzeit mit einander kommunizieren.

#### 2.7.4. Untersuchungsprotokoll

Die MR-Untersuchung wurde anhand eines standardisierten Protokolls durchgeführt. Für das Korrelieren der Phasenkontrastmessung mit dem Herzzyklus wurde ein MRT-kompatibles Pulsoxymeter verwendet. Bei zwei Probanden wurde hierfür anstelle des Pulsoxymeters ein EKG angelegt. Die parallel zur Bildakquisition erhaltene Pulskurve wurde retrospektiv den Bilddaten zugeordnet. Zu Beginn dienten Lokalisersequenzen (jeweils sagittal, transversal und coronar) als Vorlage für die Positionierung der T1-gewichteten MP-RAGE-Sequenz, der FLAIR-Sequenz bzw. für die Erstellung von Gefäßscouts zur Ebenenwahl der Phasenkontrastmessungen. Die verwendeten Sequenzparameter sind in Tabelle 4 zusammen gefasst. Außer der Phasenkontrast-Messung waren alle hier aufgeführten Sequenzen Bestandteile des klinischen Routineprotokolls zur Untersuchung von Patienten mit cAVM. Die gesamte Untersuchungsdauer betrug circa 25 bis 30 Minuten.

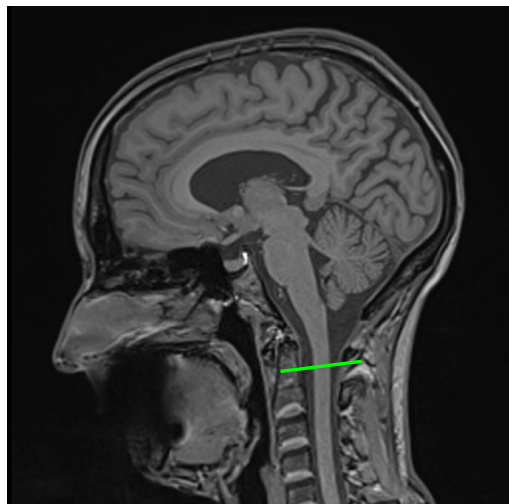
Das Untersuchungsprotokoll ist in der Tabelle 3 noch einmal für Patienten und Probanden getrennt aufgelistet.

<b>Patient</b>	<b>Proband</b>
Localizer	Localizer
Gefäßscout	Gefäßscout
T1 MP-RAGE sagittal	T1 MP-RAGE sagittal
Phasenkontrastsequenz	Phasenkontrastsequenz
Kontrastmittelgabe i.v	
Dynamische MRA	
T2 FLAIR transversal	T2 FLAIR transversal
T1 MP-RAGE sagittal	

**Tabelle 3: Untersuchungsprotokoll**

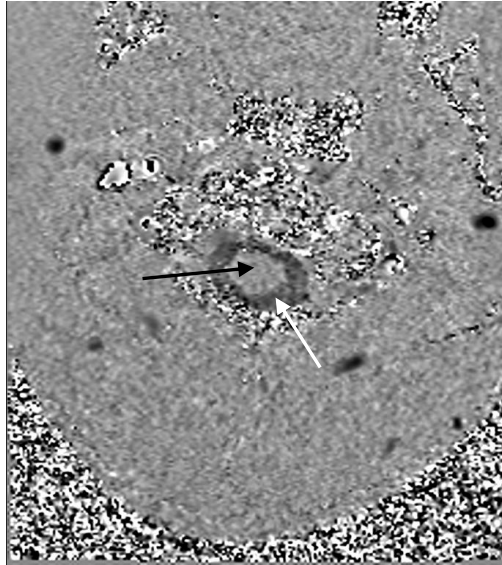
Die MP-RAGE-Sequenz erfolgte bei Patienten mit und ohne Kontrastmittel, bei den Probanden ohne Kontrastmittel. Für die Kontrastmittel verstärkte MP-RAGE- Sequenz wurde den Patienten mit cAVM 0,1 ml /kg KG Gadobutrol i.v. (Gadovist® 1,0 mmol/ml von Bayer Healthcare) verabreicht.

Zur Planung der Messung des Liquorflusses wurde die sagittale MP-RAGE-Sequenz genutzt. Die hierbei verwendete Schnittebene liegt senkrecht zur Liquorflussrichtung auf oberer bis mittlerer Höhe des zweiten Zervikalwirbels. Diese genaue Positionierung ist wichtig, da in diesem Bereich die Wände des Spinalkanals nahezu parallel zueinander verlaufen und somit der Liquorfluss genau senkrecht zu seiner Flussrichtung getroffen wird. In der Abbildung 13 und 14 ist diese Akquisitionsebene mit entsprechender Phasenkontrast-Messung dargestellt.



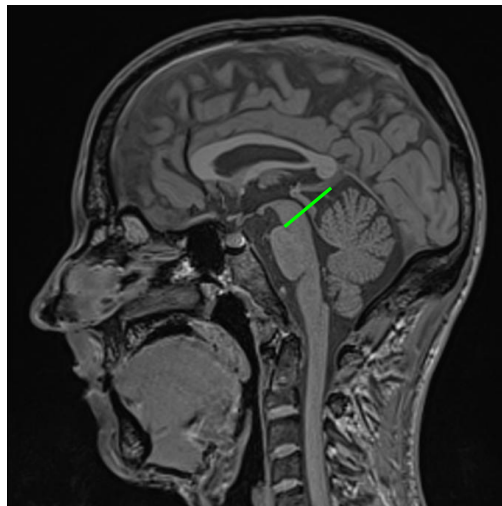
**Abbildung 13: Sagittale MP-RAGE mit Akquisitionsebene (grün) zur Messung des cerebrospinalen Flusses**



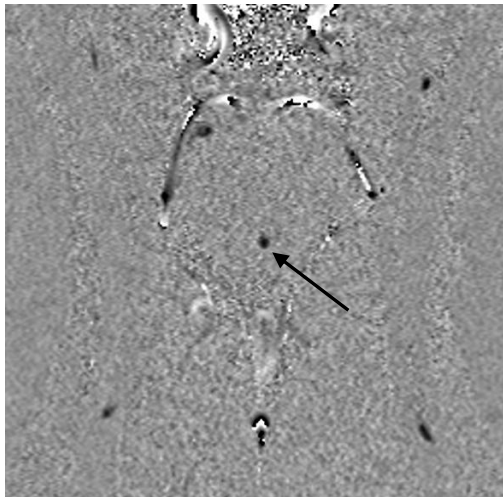


**Abbildung 14: Phasenkontrast-Messung des zerebrospinalen Liquorflusses auf Höhe des 2. Zervikalwirbels (schwarzer Pfeil: Rückenmark, weißer Pfeil: Fluss durch den Spinalkanal)**

Zum Erfassen des Liquorflusses im Aquädukt wurde anhand der anatomischen MP-RAGE-Sequenz midsagittal eine Schnittebene gewählt, welche in der mittleren Region des Aquädukts senkrecht zur Liquorflussrichtung liegt. Das dazugehörige Schnittbild und die Phasenkontrast-Messung sind in Abbildung 15 und 16 dargestellt.

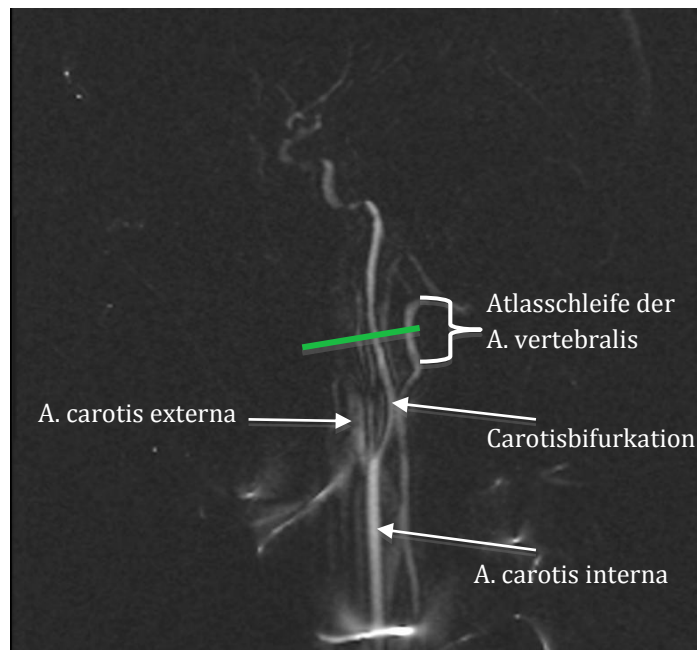


**Abbildung 15: midsagittale MP-RAGE Sequenz mit Akquisitionsebene (grün) zur Messung des Liquorflusses durch den Aquädukt**



**Abbildung 16: Phasenkontrast-Messung des Liquorflusses durch den Aquädukt  
(schwarzer Pfeil: Liquorfluss)**

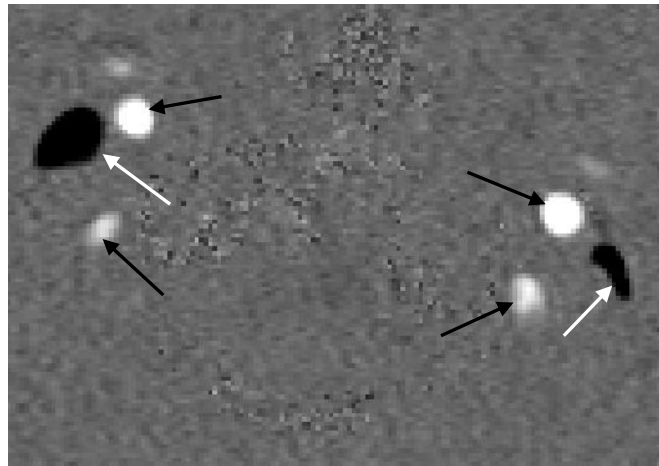
Bei der Messung der kraniellen Blutflüsse durch Puls-getriggerte Phasenkontrastsequenzen wurde eine Schnittebene gewählt, die beidseits innerhalb der Atlasschleife und senkrecht zur Flussrichtung in den Arteriae carotides und vertebrales liegt. Dabei wurde ein zweidimensionaler Gefäßscout in der anatomischen Darstellung der Kopf- und Halsgefäße zu Hilfe genommen. Mithilfe der sagittalen MP-RAGE wurde überprüft, ob die zuvor gewählte Schnittebene auf mittlere Höhe des zweiten Zervikalwirbels senkrecht zur Richtung des zerebrospinalen Flusses im Spinalkanal liegt und gegebenenfalls korrigiert. Für diese Messungen ist zudem eine gemeinsame Bildebene nötig. Dabei muss die Messebene zugleich senkrecht zur Flussrichtung in den Arteriae carotides, den Arteriae vertebrales und dem kraniozervikalen Spinalkanal liegen. Wenn eine gemeinsame Schnittebene für arteriellen Fluss und Liquorfluss nicht einstellbar ist, können die Blut- und Liquorflüsse als sogenannte Single-Sequenzen nacheinander aufgenommen und dabei die senkrechte Ebene für die Blutflussmessung und die Liquorflussmessung jeweils getrennt voneinander gewählt werden. In Abbildung 17 ist ein Beispiel dieser Schnittebene dargestellt.



**Abbildung 17: sagittaler Gefäßscout mit Akquisitionsebene (grün) für die Blutflussmessung**

Die Geschwindigkeitskodierung (VENC) wurde für die Blutfließgeschwindigkeit in der Arteria carotis interna, Arteria vertebralis und der Vena jugularis interna bei 70 cm/s und für den Liquorfluss auf Höhe des 2. Halswirbels bei 8 bis 12 cm/s gewählt. Um den Fluss in den sekundären Venen, der eine geringere Geschwindigkeit aufweist, zu erfassen, wurde eine VENC-Einstellung mit 7 bis 9 cm/s gewählt. Zudem musste, um den Liquorfluss durch den Aquädukt zu erfassen, eine höhere VENC-Einstellung mit 12 bis 16 cm/s gewählt werden. Bei unzureichender Bildqualität mit Alias-Bildung konnten die VENC-Einstellungen von dem Untersucher individuell angepasst werden. Diese genannten Werte gelten für alle gemessenen Patienten und Probanden.

In Abbildung 18 ist ein Beispiel einer Phasenkontrast-Messung des kraniellen Blutflusses dargestellt.



**Abbildung 18: Phasenkontrast-Messung des kraniellen Blutflusses (weiße Pfeile: venöser Fluss, schwarze Pfeile: arterieller Fluss)**

Alle weiteren Sequenzparameter sind in Tabelle 4 beschrieben.

Sequenz	Distancefactor	FoV	Schichtdicke	TR	TE	TA	TI	FA	Voxel-Größe	PAT
		mm <sup>2</sup>	Mm	ms	ms	min	ms		mm <sup>3</sup>	
Lokализer	20%	250	7	8,6	4	00:13	-	20°	1,1x1,0x7	off
Gefäßscout	80%	200	35	19,2	5,1	00:24	-	10	1,0x0,8x35	off
FLAIR	10%	220	3	7000	94	03:18	2210	150°	0,9x0,9x3,0	off
MPRAGE	20%	250	1	11	4,76	04:21	-	15°	1,0x1,0x1,0	2
PC-MRT	20%	140	4,00/6,00	40,25	7,19	*	-	20°	0,8x0,5x6,0	off

**Tabelle 4: Sequenzparameter (FoV = Field of View, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, TA = Akquisitionszeit, FA = Flipwinkel, PAT = Parallele Akquisitionstechnik)  
Die Akquisitionszeit der PC-MRT ist herzfrequenzabhängig.**

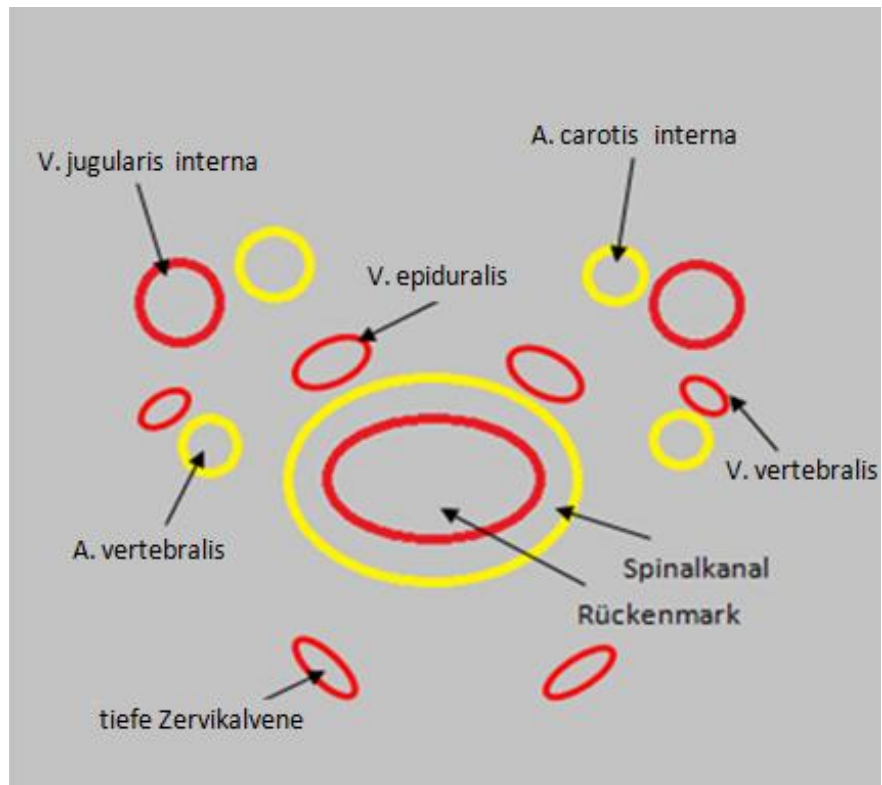
#### 2.7.5. Methodenimplementierung

Zur Einführung in die Datenauswertung lernte und übte der Auswerter am Institut für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern zu Beginn anhand von 15 Test-Datensätzen mit den jeweiligen Sequenzen, also Single-, Dual- und Aquädukt-Sequenz, die Auswertung. Dieser Vorgang wurde stets von einer MTRA kontrolliert, die eine langjährige Erfahrung mit dieser neuen Methode besitzt.

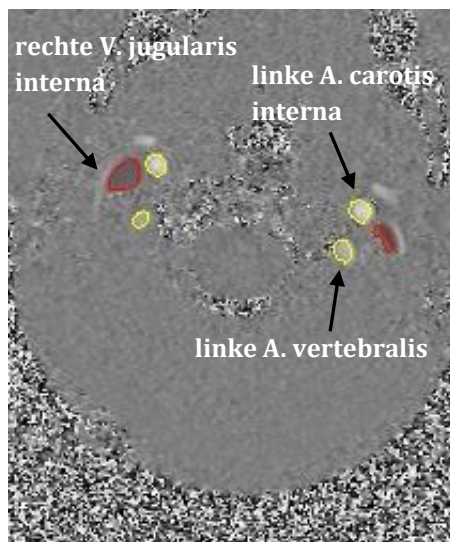
## 2.7.6. Datenauswertung

### 2.7.6.1. Phasenkontrast-Messung

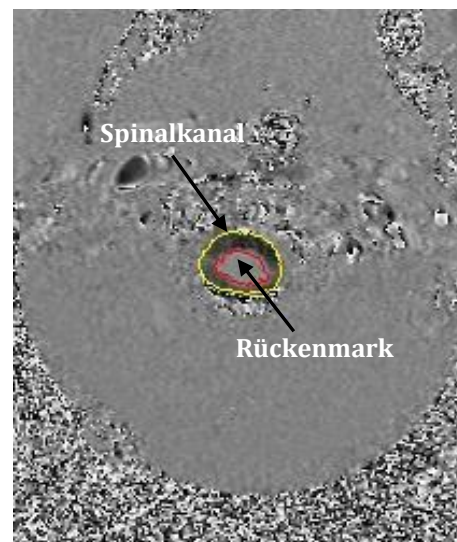
Die endgültige Auswertung der erhobenen Datensätze in dieser Studie erfolgte mithilfe der Software MRlcp Version 1.4.35 (Software MRlcp\_1\_11\_10.exe Alperin Noninvasive Diagnostics, Miami, FL), welche von Prof. Noam Alperin, PhD (Miami, USA) entwickelt wurde. Dieses Programm erkennt die verschiedenen Graustufenbereiche in der transversalen Akquisitionsebene (32 Bilder insgesamt) über einen Herzzyklus. Durch die Tatsache, dass die Flussgeschwindigkeit eines Blutgefäßes in einer Ebene zu einem Zeitpunkt relativ homogen ist, bildet sich die Region des Gefäßschnittes in einer homogenen Graustufe ab und unterscheidet sich deutlich vom umgebenden statischen Gewebe. Für die drei gemessenen Flussgeschwindigkeiten wurden die Gefäße getrennt markiert. Dabei wurden die beiden Carotisarterien, die Vertebralisarterien, die beiden Jugularvenen, der Liquorkanal, das Rückenmark sowie der Aquädukt von dem Auswerter mittels automatischer Erkennung markiert. Diese einzelnen Markierungen werden auch als ROIs (Regions of interest) bezeichnet. Hierzu wurde mit der Computermouse in die Mitte des gewünschten Gefäßes geklickt und die Software erkannte und markierte das Gefäßlumen mit ähnlicher Flussgeschwindigkeit. Falls nötig, konnte mehrmals geklickt werden, um das gesamte Gefäß zu erfassen. Zudem bestand die Möglichkeit der manuellen Korrektur, welche aber selten notwendig war. Wenn vorhanden, wurden die sekundären Venen (epidurale, vertebrale und tiefe zervikale Venen) in die Berechnung des venösen Flusses mit einbezogen. In Abbildung 19 ist ein Schema zur Veranschaulichung der einzelnen ROIs in einem Gesamtbild zusehen. Abbildung 20 und 21 sind Beispielbilder für die mithilfe der automatischen Erkennung markierten Gefäße.



**Abbildung 19: Schema der einzelnen ROIs zusammengefasst**



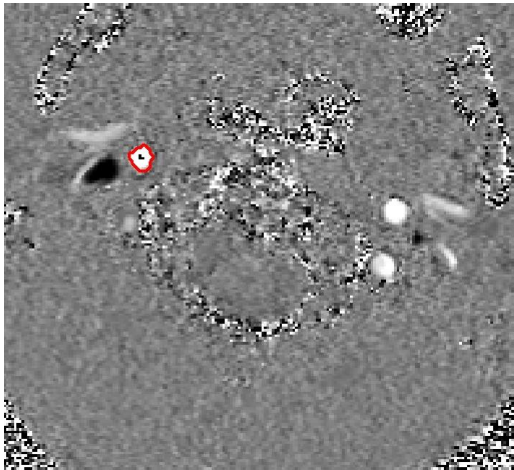
**Abbildung 20: Regions of interest des intrakraniellen Blutflusses (markiert mit MRICp-Software 1.4.35)**



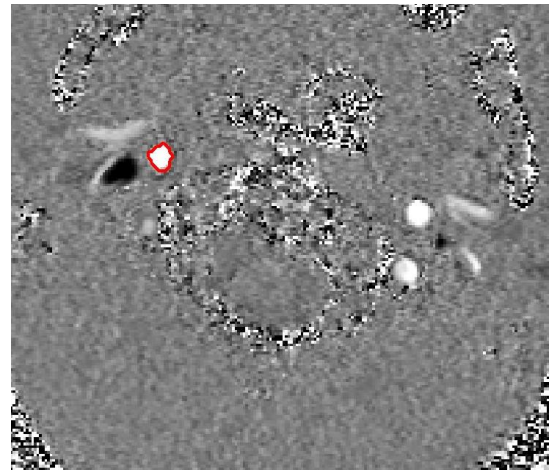
**Abbildung 21: Regions of interest des zerebrospinalen Liquorflusses (markiert mit MRICp-Software 1.4.35)**



Aufgetretene Flussartefakte (= Alias) wurden, soweit möglich, automatisch oder manuell korrigiert. Durch die korrekte Einstellung des VENC während der MR-Messung wurde die Entstehung solcher Artefakte weitestgehend vermieden. Abbildungen 22 und 23 zeigen Beispiele für ein Gefäß mit Flussartefakt und eines nach Artefaktkorrektur.

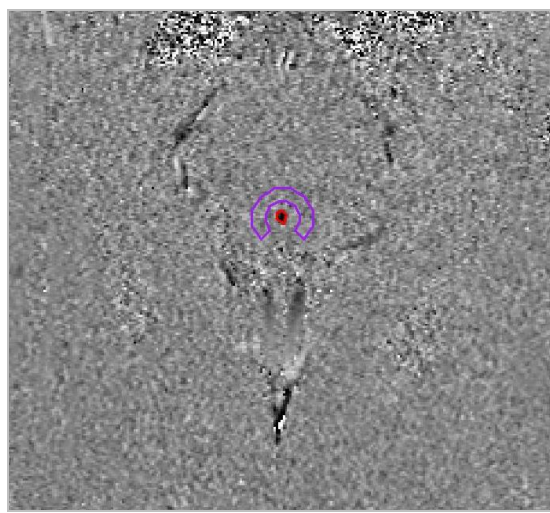


**Abbildung 22: Flussartefakte der rechten A. carotis interna**



**Abbildung 23: korrigierte Flussartefakte der rechten A. carotis interna**

Durch die pulsatile Eigenbewegung des Hirnstammes kann es bei der Aquäduktauswertung zu Verfälschungen der gemessenen Liquorflusswerte kommen. Um dies zu verhindern, wurde die Bewegung des mesencephalen Gewebes durch eine Eingrenzung der Region um den Aquädukt erfasst und von der Aquäduktauswertung subtrahiert. Dieser Vorgang wird auch als "background correction" bezeichnet (Abbildung 24).



**Abbildung 24: Beispielbild für die "background correction" des Aquädukts**

#### 2.7.6.1.1. Gemessene Parameter

Die Fläche und den Fluss der markierten ROI berechnete die Software MRIcp Version 1.4.35 anhand der einzelnen Graustufen der in der markierten Fläche enthaltenen Pixel. So wurde jeweils die Fläche in mm<sup>2</sup> und der Volumenstrom in ml/min ermittelt.

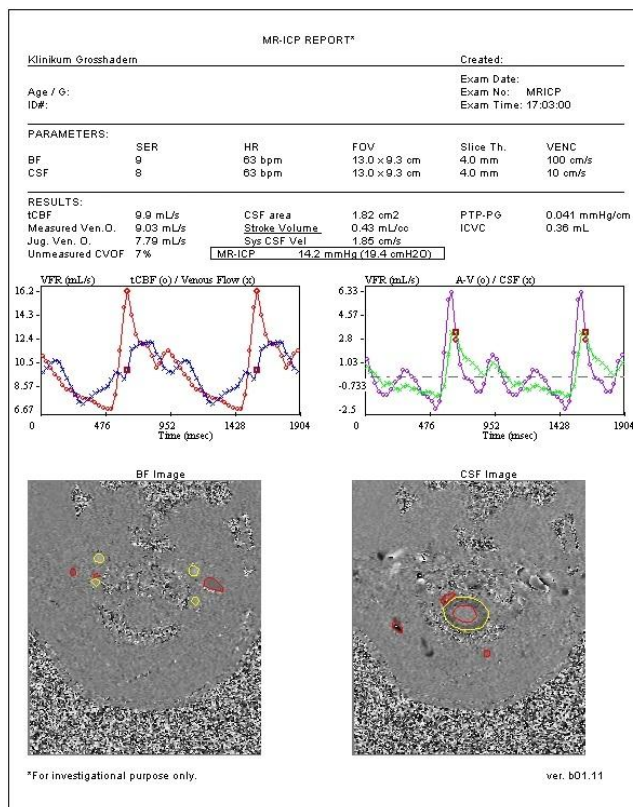
Folgende Werte wurden aus der Phasenkontrastmessung mittels der MRIcp-Software bestimmt und in die statistische Analyse mit einbezogen:

- Volumenstrom durch die linke A. carotis interna in ml/min (LICA flow)
- Volumenstrom durch die rechte A. carotis interna in ml/min (RICA flow)
- Volumenstrom durch die linke V. jugularis interna in ml/min (LIJV flow)
- Volumenstrom durch die rechte V. jugularis interna in ml/min (RIJV flow)
- Volumenstrom durch die linke V. epiduralis in ml/min (LEV flow)
- Volumenstrom durch die rechte V. epiduralis in ml/min (REV flow)
- Volumenstrom durch die linke V. vertebralis in ml/min (LVV flow)
- Volumenstrom durch die rechte V. vertebralis in ml/min (RVV flow)
- Volumenstrom durch die linke tiefe Zervikalvene in ml/min (LDCV flow)
- Volumenstrom durch die rechte tiefe Zervikalvene in ml/min (RDCV flow)
- Totaler venöser Ausstrom in ml/min (tVO)
- Totaler gesamt-arterieller zerebraler Blutfluss in ml/min (tCBF)
- nichterfasster venöser Ausstrom in % (=Differenz zwischen arteriellem Einstrom und venösem Ausstrom als prozentualer Anteil am TCBF) (UMVOF)
- Schlagvolumen des zerebrospinalen Flusses pro cm<sup>3</sup> Gehirngewebe in ml/cm<sup>3</sup>  
(CSF sv)
- Schlagvolumen durch den Aquädukt in µl/cm<sup>3</sup> (AQ sv)
- Intrakranielle Volumenänderung in ml (ICVC)
- MR-basiert erhobener intrakranieller Druck in mmHg (MRICP)

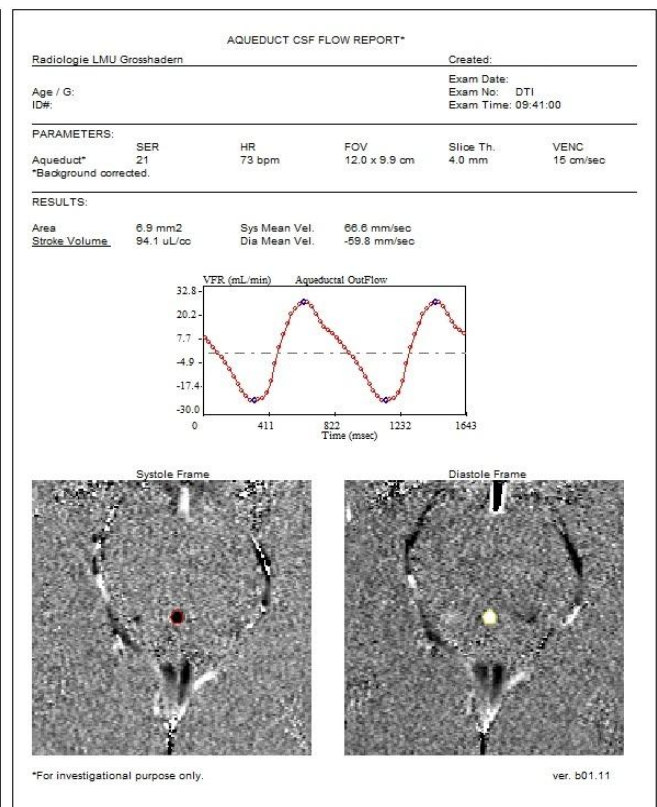


### 2.7.6.1.2. Abgeleitete Parameter

Die MRICp-Software erstellte zudem eine Druck-Volumen-Kurve, aus der sich der intrakranielle Druck ableiten ließ. Dies wurde von der Software MRICp Version 1.4.35 automatisch ermittelt. Die Ermittlung dieser Parameter wurde in den Kapiteln 1.4., 2.7.1 und 2.7.2. beschrieben. Die Software gab die ermittelten Fluss- und Druckparameter in einer Excel-Tabelle aus. Zusätzlich wurde ein MRICP-Report erstellt. In Abbildung 25 und 26 sind solche von der MRICp-Software erstellten Reports der Ergebnisse zu sehen.



**Abbildung 25: MRICP-Report (vom Programm errechnete Fluss- und Druckparameter und Flusskurven)**



**Abbildung 26: Aquäduktfluss-Report (vom Programm errechneter Liquorflussparameter und Flusskurven)**

Zudem wurde aus der Summe der Volumenströme in den epiduralen, vertebraalen und tiefen zerebralen Venen beidseits der gesamte sekundär-venöse Ausstrom (SVF) errechnet. Durch Summation der Volumenströme in der linken und rechten V. jugularis interna wurde der totale jugular-venöse Ausstrom (tJVO) berechnet. Der Wert für die Basilarisarterie wird als Summe aus den Flüssen in der linken und rechten Vertebralisarterie berechnet. Der

totale-arterielle zerebrale Blutfluss berechnet sich aus der Summation der beiden Ae. carotis internae und der Basilarisarterie.

#### 2.7.6.2. MR-Angiographie

Das Nidusvolumen wurde anhand der MR-Angiographie-Bilder in 3 Dimensionen gemessen und dann mit der Formel für sphärische Volumina:  $\frac{4}{3} \times \pi \times (l/2) \times (h/2) \times (w/2)$  berechnet, wobei l, h, w für Länge, Höhe und Breite des cAVM-Nidus stehen.

Die dreidimensionale Form des Gliosegewebes kann man annähernd als eine sphärische Hülle, also die Region zwischen zwei Kugeln mit verschiedenen Radien, betrachten. Hierfür wird die maximale Dicke des dem Nidus umgebenden Gliosegewebes t und der maximale Durchmesser der Läsion, der den Nidus und das Gliosegewebe beinhaltet, d gemessen. Das Volumen wird danach mittels der Formel für sphärische Hüllen:  $\frac{4}{3} \times \pi \times (d/2)^3 - \frac{4}{3} \times \pi \times (d/2-t)^3$  berechnet.

Für die dem Nidus angrenzende Defektzone wurde der größte Durchmesser des Defektes gemessen und das ungefähre Volumen mittels der Formel für sphärische Volumina:  $\frac{4}{3} \times \pi \times (d/2)^3$  ermittelt.

Entsprechend des Nidusvolumens wurden die Patienten mit cAVM in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 ( $< 0,1 \text{ cm}^3$ ), Gruppe 2 ( $0,1-2 \text{ cm}^3$ ), Gruppe 3 ( $2,1-20 \text{ cm}^3$ ) und Gruppe 4 ( $> 20 \text{ cm}^3$ ).

#### 2.7.6.3. Morphologische Sequenzen

Des Weiteren wurden alle MR-Datensätze von einer Oberärztin des Instituts für klinische Radiologie im Klinikum Großhadern mit jahrelanger Erfahrung in MR-Angiographie-Interpretation (Prof. Dr. med. B. Ertl-Wagner, Fachärztin für Radiologie und Neuroradiologie) sorgfältig auf mögliche strukturelle Läsionen wie das Vorliegen einer Mikroangiopathie, die über die Altersnorm hinaus geht, eines kortikalen oder subkortikalen Substanzdefektes (z.B. bei Z.n. Stroke), einer intrakraniellen Blutung, eines Gliosegewebes oder einer parenchymalen Defektzone untersucht. Dies erfolgte nicht verblindet anhand der MR-Sequenzen FLAIR und MP-RAGE.

Falls solch eine strukturelle Läsion erkannt wurde, wurde diese vermessen und in der Statistik auf eine mögliche „Confounder“- Eigenschaft untersucht.

### 2.7.7. Statistische Auswertung

Die Beschreibung der relevanten Variablen erfolgte anhand geeigneter Längenmaße (Median) und geeigneter Variationsmaße (Interquartilsabstand).

Um die Unterschiede zwischen den Patienten mit cAVM und den gesunden Kontrollen zu ermitteln, wurde ein lineares Regressionsmodell mit gemischten Effekten verwendet. Das zweiseitig bestimmte Signifikanzniveau wurde mit  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant deklariert.

Bei den Patienten mit cAVM wurde mit Hilfe einer multivariaten linearen Regression ermittelt, ob das Nidusvolumen und der totale zerebrale Blutfluss, jeweils adjustiert um die Volumina des Gliosegewebes und der parenchymalen Defektzonen, einen signifikanten Effekt auf die Fluss- und Druckparameter haben. Somit wurde auch die potentielle „Confounder“-Eigenschaft des Gliosegewebes bzw. der parenchymalen Defektzonen ermittelt.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen den Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $\rho$ ) ermittelt. Im Rahmen dessen wurde der Zusammenhang zwischen dem cAVM-Nidusvolumen und den jeweiligen Fluss- und Druckparametern untersucht. Des Weiteren wurden auch die Korrelationen der Fluss- und Druckparameter mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss sowie mit der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte für die gesamte Patienten-Kohorte und für die Gruppen 2-4 getrennt (Einteilung anhand des Nidusvolumens: Gruppe 1 ( $< 0,1 \text{ cm}^3$ ), Gruppe 2 ( $0,1\text{-}2 \text{ cm}^3$ ), Gruppe 3 ( $2,1\text{-}20 \text{ cm}^3$ ) und Gruppe 4 ( $> 20 \text{ cm}^3$ ); siehe Kapitel 2.7.6.2.). Um speziell die Patienten mit cAVM zu vergleichen, welche bei einer Nidusgröße  $\leq 0,1 \text{ cm}^3$  einen erhöhten zerebralen Blutfluss aufweisen und somit einer möglichen Verschleierung eines Unterschieds zu den gesunden Kontrollen aufgrund von einbezogenen cAVM mit einem Nidusvolumens  $< 0,1 \text{ cm}^3$  entgegen zu wirken.

Wie folgt wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r_s(\rho)$  interpretiert <sup>94</sup>:

- 0 = kein Zusammenhang
- 0,2 – 0,5 = schwacher bis mäßiger Zusammenhang
- > 0,5 – 0,8 = deutlicher Zusammenhang
- > 0,8 – 1,0 = hoher bis perfekter Zusammenhang

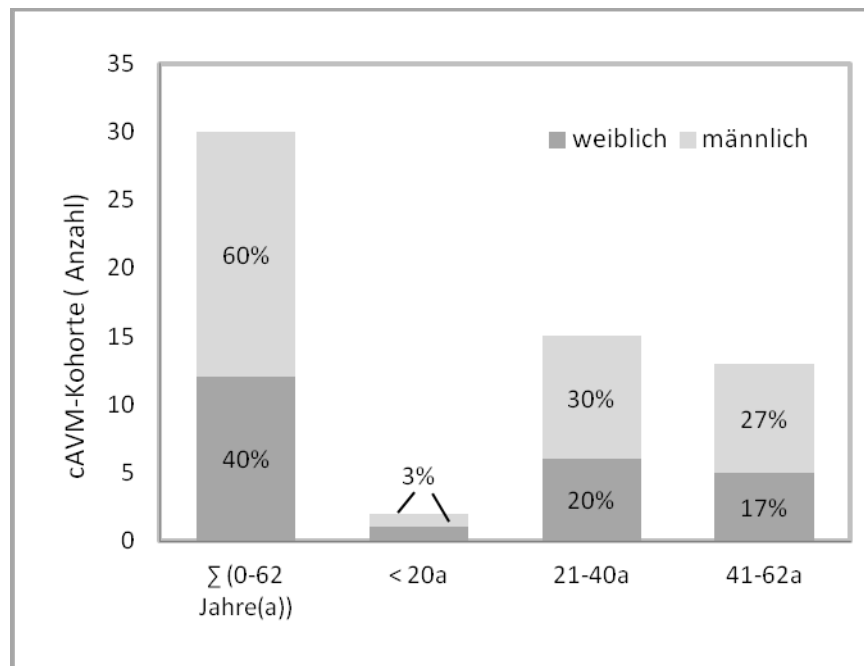
Die gesamte statistische Auswertung aller Daten erfolgte mittels Excel (Microsoft Office Windows 2007) und R Version 2.13.0.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patienten- und Probanden-Kohorte

Es wurden 30 Patienten mit cAVM (cAVM-Kohorte) im Alter von 17 bis 62 Jahren (Median: 39 Jahre) und nach Alter und Geschlecht gematchte gesunde Probanden (Kontroll-Kohorte) im Alter von 16 bis 62 Jahren (Median: 38 Jahre) magnetresonanztomographisch gemessen. Mit Ausnahme der Auswertung des Liquorschlagvolumens durch den Aquädukt wurden alle Fluss- und Druckparameter anhand von jeweils gesamt 30 Patienten mit cAVM und 30 gesunden Kontrollen ermittelt (Aquäduktflussmessungen: 28 Patienten mit cAVM, 29 gesunde Kontrollen).

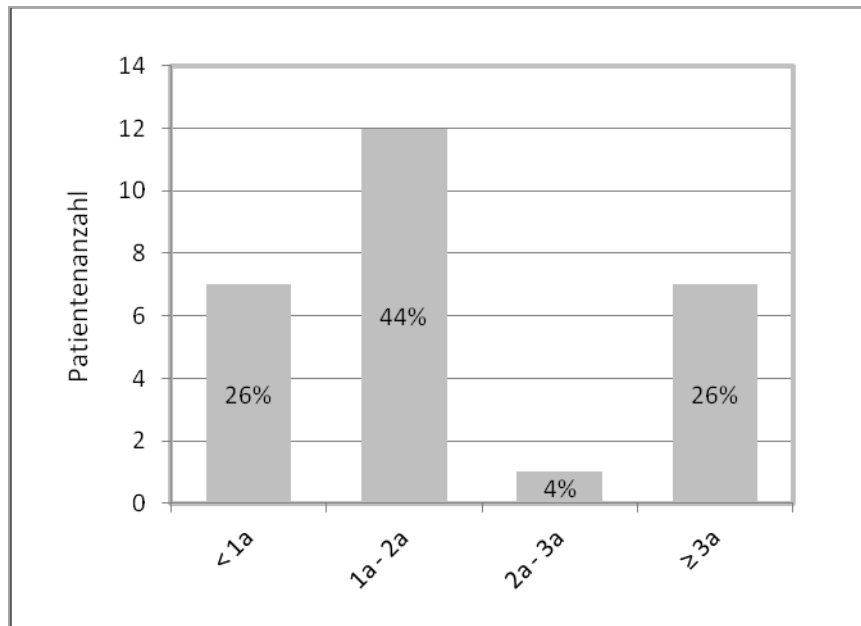
Die prozentuale Geschlechterverteilung der cAVM-Kohorte ist in der nachstehenden Abbildung 27 für das gesamte Kollektiv und in einzelnen Altersgruppen differenziert veranschaulicht.



**Abb. 27: Prozentuale Geschlechterverteilung der cAVM-Kohorte in den Altersgruppen**

Zum Zeitpunkt der Messung waren 27 Patienten mit cAVM mit Cyberknife, 1 Patientin mit Gammaknife, 1 Patient mit Embolisation und mehrfachen neurochirurgischen Operationen und 1 Patientin nicht therapiert. Die Cyberknife-Therapie erfolgte in dem europäischen Cyberknife-Zentrum in München mittels eines robotergestützten Linearbeschleunigers (Cyberknife®, Accuracy Incorporated, Sunnyvale California, USA).

Von den Cyberknife-Therapierten waren 10 weiblich und 17 männlich. Bei den 2 zum Untersuchungszeitpunkt nicht mit Radiochirurgie therapierten Patienten erfolgte die Cyberknife-Behandlung erst nach der MRT-Messung (max. 1 Monat post MRT). Das Zeitintervall zwischen der Cyberknife-Behandlung und der MRT-Messung lag zwischen 5 und 70 Monaten (Median 19 Monate). Die genaue prozentuale Verteilung ist in Abbildung 28 dargestellt.



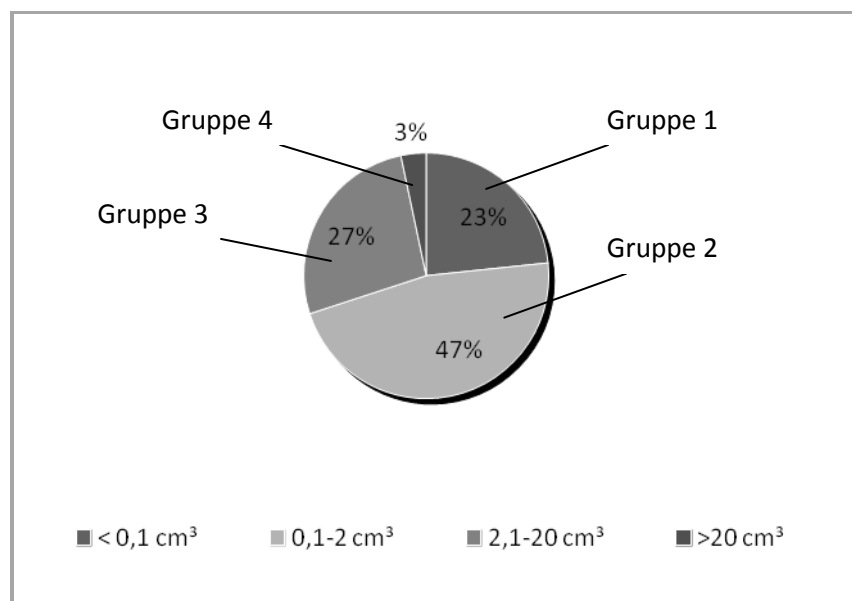
**Abb. 28: prozentuale Verteilung der Zeitintervalle zwischen Radiochirurgie-Therapie und MR-Scandatum**

26 Patienten mit cAVM wurden einmalig mit Cyberknife und ein Patient zweimalig bei anfangs fehlendem Verschluss des Nidus behandelt. Die Bestrahlungsdosis reichte von 16 Gray bis maximal 24 Gray (Median 18,5 Gray). 8 Patienten mit cAVM waren mit einer Embolisation und 2 Patienten mit einem Aneurysma-Coiling vorththerapiert. Des Weiteren war bereits bei 5 Patienten mit cAVM eine neurochirurgische Therapie vor der Cyberknife-Therapie erfolgt.

### 3.2. MR-morphologische Parameter der zerebralen arteriovenösen

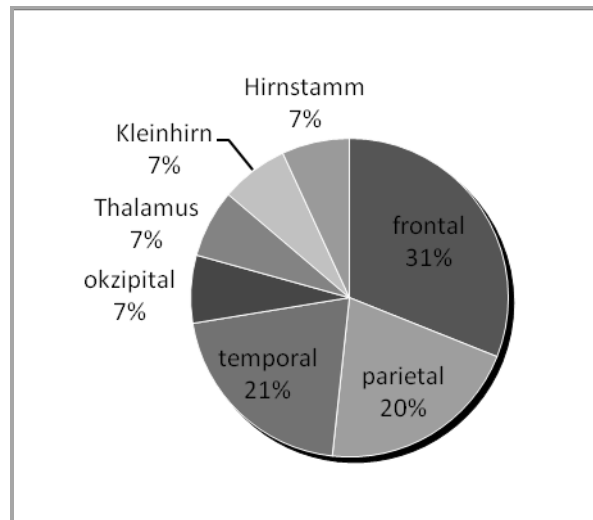
#### Malformationen - Nidusvolumen, Defektzonen, Gliosezonen, Blutungen

Das ermittelte Nidusvolumen reichte von 0,0 bis 51,5 cm<sup>3</sup> (Median: 1,4 cm<sup>3</sup>, Interquartilsabstand: 3,6 cm<sup>3</sup>). Eine prozentuale Darstellung der Einteilung der cAVM nach Nidusvolumen in die verschiedenen Gruppen (1-4) ist in Abbildung 29 zu sehen.



**Abb. 29: prozentuale Verteilung der Nidus-Volumina (cm<sup>3</sup>)**

Am häufigsten waren die cAVM im Frontal- (n=9), Parietal- (n=6), und im Temporal-Lappen (n=6) lokalisiert. Eine kleinere Anzahl der cAVM befanden sich im Okzipital-Lappen (n=2), Thalamus (n=2), Kleinhirn (n=2) und Hirnstamm (n=2). Die Lokalisation der cAVM ist in der Abbildung 30 zusammengefasst.



**Abb. 30: prozentuale Verteilung der cAVM-Lokalisationen**

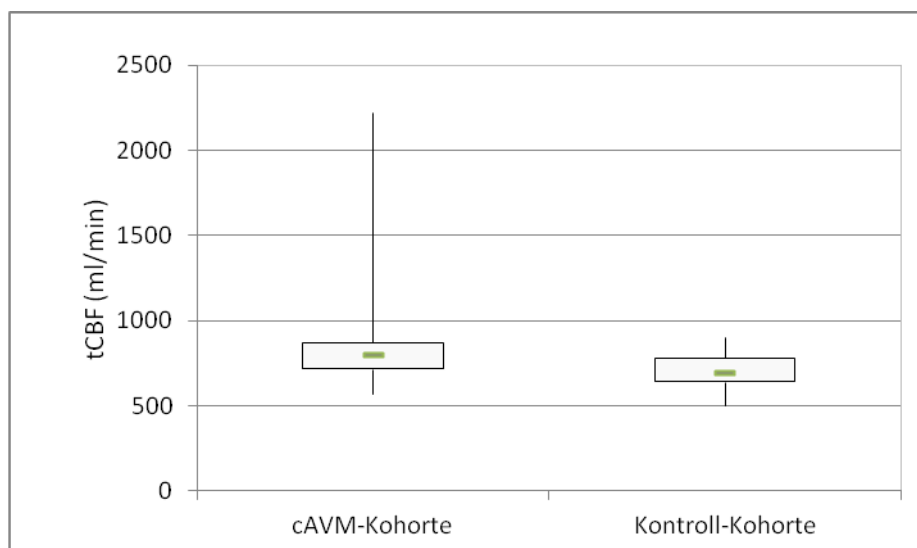
resultierende Narbe nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie oder als Folge der chronischen Minderperfusion des umgebenen Gebietes aufgrund des Steal-Phänomens zu sehen ist.<sup>14,53,59,60</sup> Das mediane Volumen dieser Gliose-Zonen lag bei  $4,8 \text{ cm}^3$  (Interquartilsabstand:  $11,8 \text{ cm}^3$ ). 9 Patienten mit cAVM wiesen eine Defektzone bis maximal  $54,4 \text{ cm}^3$  auf (Median:  $2,6 \text{ cm}^3$ ; Interquartilsabstand:  $24,0 \text{ cm}^3$ ). Bei 12 Patienten zeigten sich Zeichen einer älteren Blutung.

Alle in den folgenden Abschnitten aufgeführten Fluss- und Druckparameter sind als Median-Werte mit jeweils in Klammern angegebener Standardabweichung  $\sigma_x$  (SD) angegeben. Die Bezeichnung ipsi- bzw. kontralateral bezieht sich auf die Lage in Bezug auf den Nidus. Signifikanzen sind in den Tabellen und Abbildungen mit \* markiert.



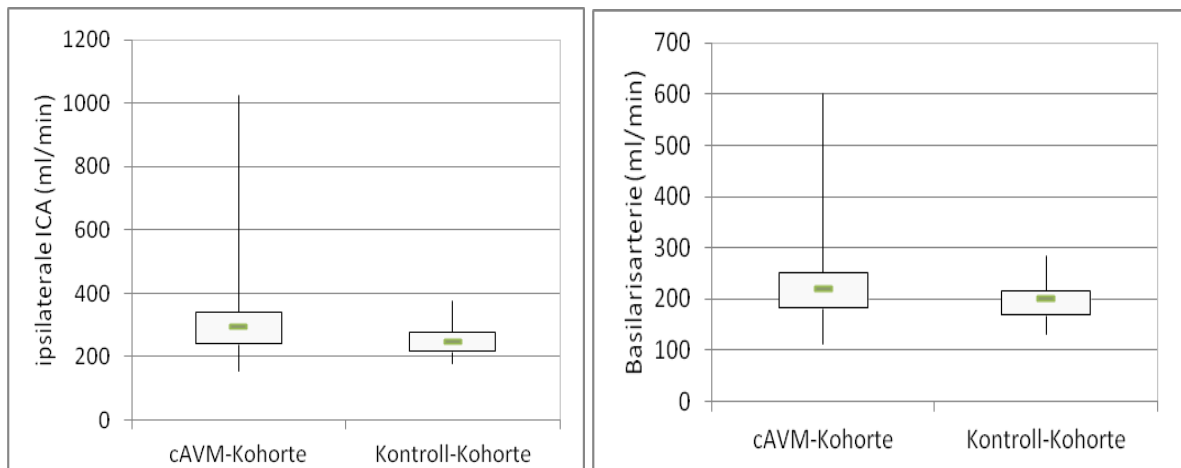
### 3.3. Arterieller Blutfluss

Der gesamt-arterielle zerebrale Blutfluss (tCBF) in den Patienten mit cAVM war mit 799 ml/min (SD: 319 ml/min) signifikant höher verglichen zu den gesunden Kontrollen mit 692 ml/min (SD: 98 ml/min), p-Wert: 0,007. In der cAVM-Kohorte lag der tCBF zwischen 566 ml/min und 2222 ml/min (Interquartilsabstand: 153 ml/min). Verglichen hierzu lag der tCBF in der Kontroll-Kohorte bei minimal 502 ml/min und maximal 903 ml/min (Interquartilsabstand: 135 ml/min).



**Abb. 31: Boxplot zum Vergleich des tCBF\* der cAVM- und Kontroll-Kohorte**

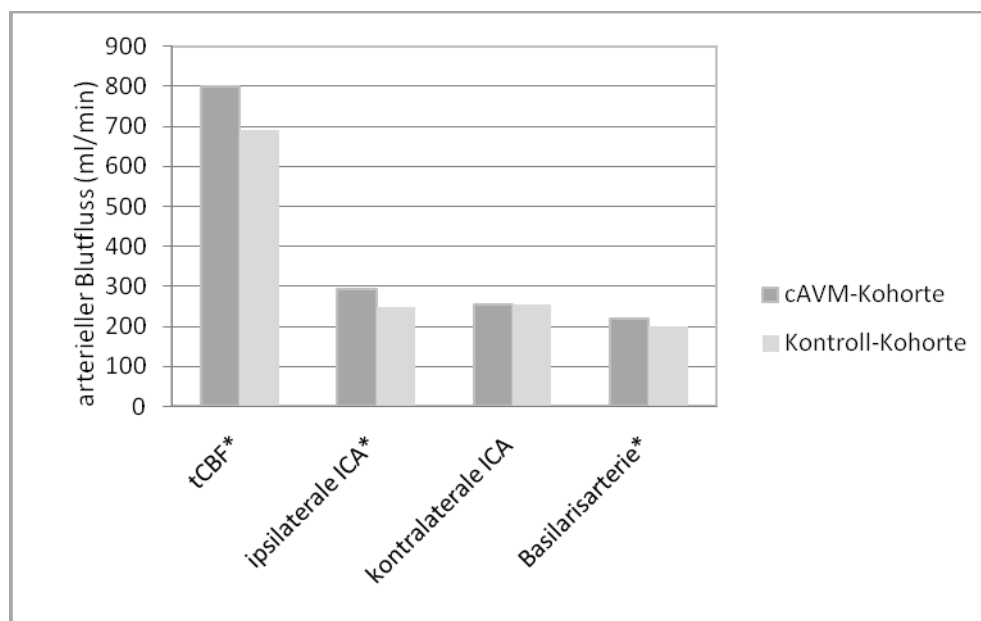
Dieser signifikante Unterschied war vor allem durch den gesteigerten Fluss in der Arteria carotis interna (ICA) der ipsilateralen Seite und in der Basilarisarterie bedingt (293 ml/min (SD: 175 ml/min) in der ipsilateralen ICA der cAVM-Kohorte versus 248 ml/min (SD: 47 ml/min) in der ipsilateralen ICA der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,02 und 221 ml/min (SD: 103 ml/min) in der Basilarisarterie der cAVM-Kohorte versus 200 ml/min (SD: 38 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,05). Hierbei wurde der Wert für die Basilarisarterie als Summe aus den Flüssen in der linken und rechten Vertebralisarterie berechnet.



**Abb. 32: Boxplot zum Vergleich der ipsilateralen ICA\* (links) sowie Basilararterie\* (rechts) der cAVM- und Kontroll-Kohorte**

Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich der Flüsse in der kontralateralen Arteria carotis interna beider Kohorten keinen signifikanten Unterschied (255 ml/min (SD: 96 ml/min) in der cAVM-Kohorte versus 256 ml/min (SD: 46 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert =0,12).

In Abbildung 33 sind die medianen arteriellen Blutflüsse beider Kohorten im Vergleich dargestellt.



**Abb. 33: Vergleich der medianen arteriellen Blutflüsse in der cAVM- und Kontroll-Kohorte (Signifikanzen mit \* hinterlegt)**

Die cAVM-Gruppe 1 (Nidusvolumen:  $< 0,1 \text{ cm}^3$ ) einzeln betrachtet, ergab bei allen arteriellen Flussparametern keinen signifikanten Unterschied zur zugehörigen Kontroll-Gruppe (tCBF in der cAVM-Gruppe 1: 725 ml/min (SD: 165 ml/min) versus 688 ml/min (SD: 100 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,43; ipsilaterale ICA: 285 ml/min (SD: 74 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 242 ml/min (SD: 53 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,19; kontralaterale ICA: 251 ml/min (SD: 73 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 241 ml/min (SD: 42 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert: 0,76; Basilarisarterie: 183 ml/min (SD: 38 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 202 ml/min (SD: 36 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,76).

Die cAVM-Gruppen 2-4 zusammengefasst verglichen zur zugehörigen Kontroll-Gruppe ergaben einen signifikanten Unterschied im tCBF, im Fluss der ipsilateralen ICA und im Fluss der Basilarisarterie (tCBF: 799 ml/min (SD: 352 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 688 ml/min (SD: 99 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,006; ipsilaterale ICA: 300 ml/min (SD: 187 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 258 ml/min (SD: 44 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,05; Basilarisarterie: 227 ml/min (SD: 107 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 196 ml/min (SD: 39 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,03). Der Fluss in der kontralateralen ICA erreichte nicht das statistische Signifikanzniveau (kontralaterale ICA: 257 ml/min (SD: 97 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 258 ml/min (SD: 47 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,2).

Zusätzlich wurde nur der Fluss in der ipsilateralen ICA von den Patienten mit cAVM mit der zugehörigen Kontroll-Kohorte verglichen, die einen Nidus im Versorgungsgebiet der ICA besitzen (frontal, parietal, temporal). Hier ergab der Vergleich einen signifikanten Unterschied (299 ml/min (SD: 191 ml/min) in der cAVM-Kohorte versus 246 ml/min (SD: 46 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,02).

Es erfolgte auch der Vergleich des Basilarisarterien-Flusses nur zwischen den Patienten mit cAVM mit einem Nidus im Basilarisarterien-Versorgungsgebiet und der zugehörigen Kontroll-Kohorte. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied (255 ml/min (SD: 68 ml/min) in der cAVM-Kohorte versus 198 ml/min (SD: 45 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,02).

Im Vergleich des Blutflusses in der ipsilateralen ICA mit der kontralateralen ICA innerhalb der cAVM-Kohorte zeigte sich lediglich eine Tendenz, dass der Fluss in der ipsilateralen ICA

höher ist als in der kontralateralen (ipsilaterale ICA: 293 ml/min (SD: 175 ml/min), kontralaterale ICA: 255 ml/min (SD: 96 ml/min), p-Wert = 0,10).

### 3.3.1. Korrelation mit dem Nidusvolumen

Der totale arterielle Blutfluss (tCBF) korrelierte signifikant mäßig positiv mit dem cAVM-Nidusvolumen (Korrelationskoeffizienten nach Spearman ( $\rho$ ) von 0,4, p-Wert 0,02).

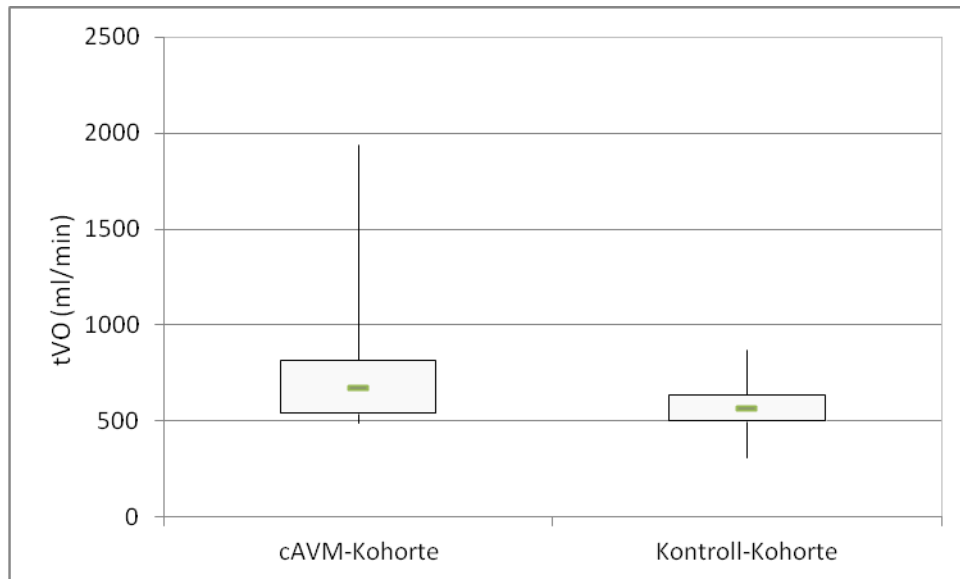
Das Nidusvolumen korrelierte mäßig aber nicht signifikant positiv mit dem Blutfluss in der ipsilateralen ICA ( $\rho = 0,3$ , p-Wert 0,19) und kontralateralen ICA ( $\rho = 0,3$ , p-Wert 0,06) sowie mäßig aber nicht signifikant positiv mit dem Fluss in der Arteria basilaris ( $\rho = 0,3$ , p-Wert 0,08).

### 3.3.2. Korrelation mit der Zeit nach Therapie

Der tCBF in Bezug auf die Zeit nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie ergab keine signifikante Korrelation ( $\rho = -0,04$ , p-Wert = 0,86). Auch in Bezug auf den Blutfluss in der ipsi- sowie kontralateralen ICA und der Basilarisarterie konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden (ipsilaterale ICA:  $\rho = -0,1$ , p-Wert = 0,66; kontralaterale ICA:  $\rho = 0,01$ , p-Wert = 0,94; Basilarisarterie:  $\rho = 0,03$ , p-Wert = 0,88).

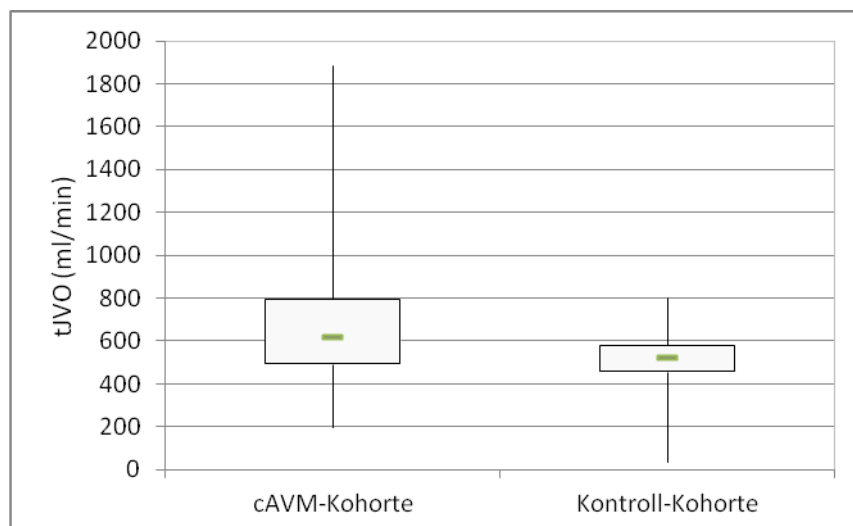
## 3.4. Venöser Blutfluss

Der mediane totale venöse Ausstrom (tVO), der sich aus den beiden Jugularvenen und den sekundären Venen ergibt, war in der cAVM-Kohorte mit 675 ml/min (SD: 327 ml/min) signifikant höher als in der Kontroll-Kohorte mit 567 ml/min (SD: 114 ml/min), p-Wert = 0,007. Der tVO in der cAVM-Kohorte reichte von minimal 487 ml/min bis maximal 1940 ml/min (Interquartilsabstand: 273 ml/min). In der Kontroll-Kohorte lag der tVO zwischen Minimum 312 ml/min und Maximum 867 ml/min (Interquartilsabstand: 134 ml/min).



**Abb. 34: Boxplot zum Vergleich des tVO\* der cAVM- und Kontroll-Kohorte**

Diese gesteigerte venöse Drainage in der cAVM-Kohorte war vor allem durch den erhöhten Fluss in den Venae jugulares internae bedingt (tjVO: 620 ml/min (SD: 350 ml/min) in der cAVM-Kohorte und 519 ml/min (SD: 144 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert= 0,009).



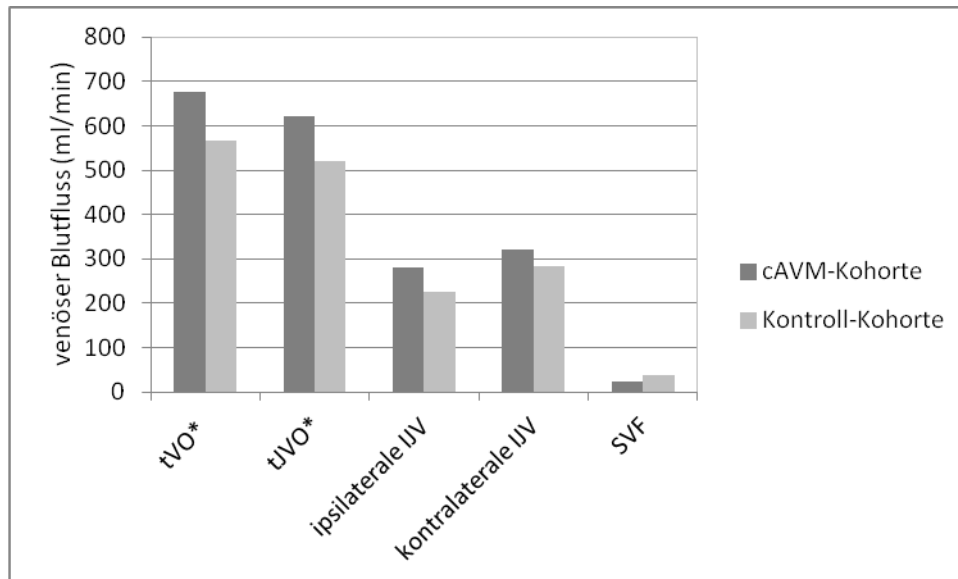
**Abb. 35: Boxplot zum Vergleich des tjVO\* der cAVM- und Kontroll-Kohorte**

Seitengetrennt betrachtet ergab sich jedoch kein Signifikanzniveau für die Jugularvenen (ipsilaterale IJV: 282 ml/min (SD: 207 ml/min) in der cAVM-Kohorte versus 225 ml/min (SD: 187 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,16; kontralaterale IJV: 322 ml/min (SD: 256 ml/min) in der cAVM-Kohorte versus 285 ml/min (SD: 178 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,09). Auch der gesamte sekundär-venöse Ausstrom (SVF) ergab im Vergleich keinen signifikanten Unterschied (Blutfluss in den epidural, vertebral und tiefen zervikalen Venen gesamt: 23 ml/min (SD: 78 ml/min) in der cAVM-Kohorte versus 38 ml/min (SD: 76 ml/min) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,28).

Im Vergleich der cAVM-Gruppe 1 mit der zugehörigen Kontroll-Gruppe zeigten sich keine Unterschiede zwischen den venösen Flüssen (tVO: 701 ml/min (SD: 131 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 559 ml/min (SD: 95 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,39; tJVO: 528 ml/min (SD: 225 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 541 ml/min (SD: 103 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,76; ipsilaterale IJV: 326 ml/min (SD: 191 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 106 ml/min (SD: 208 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,90; kontralaterale IJV: 238 ml/min (SD: 83 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 301 ml/min (SD: 223 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,95; SVF: 47 ml/min (SD: 132 ml/min) in der cAVM-Gruppe 1 versus 40 ml/min (SD: 39 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,34).

Im Vergleich der cAVM-Gruppe 2-4 mit der zugehörigen Kontroll-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den totalen venösen bzw. den gesamt-jugularen Ausstrom und den Fluss der kontralateralen IJV (tVO: 650 ml/min (SD: 348 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 555 ml/min (SD: 123 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,01; tJVO: 621 ml/min (SD: 369 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 494 ml/min (SD: 156 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,003; kontralaterale IJV: 406 ml/min (SD: 263 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 278 ml/min (SD: 154 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert=0,05). Alle übrigen venösen Flussparameter ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied (ipsilaterale IJV: 318 ml/min (SD: 207 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 225 ml/min (SD: 179 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert=0,16; SVF: 21 ml/min (SD: 84 ml/min) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 40 ml/min (SD: 83 ml/min) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert=0,10).

Die medianen venösen Blutflüsse beider Kohorten im Vergleich sind in der Abbildung 36 veranschaulicht.



**Abb. 36: Vergleich der medianen venösen Blutflüsse in der cAVM- und Kontroll-Kohorte (Signifikanzen mit \* hinterlegt)**

#### 3.4.1. Korrelation mit dem Nidusvolumen

Es bestand eine mäßig positive aber nicht signifikante Korrelation zwischen Nidusvolumen und totalem venösen Ausstrom mit einem Korrelationskoeffizienten von  $\rho = 0,3$ , p-Wert = 0,06. Nur der totale jugular-venöse Ausstrom betrachtet, ergab eine mäßige signifikant positive Korrelation ( $\rho = 0,4$ , p-Wert = 0,04). Zudem ergab sich eine mäßige signifikant positive Korrelation zwischen Nidusvolumen und dem Fluss in der kontralateralen IJV ( $\rho = 0,4$ , p-Wert = 0,02). Zwischen Nidusvolumen und dem Fluss in der ipsilateralen IJV wurde keine Korrelation gefunden ( $\rho = 0,1$ , p-Wert = 0,56). Zwischen dem gesamten sekundär-venösen Ausstrom und dem Nidusvolumen ergab sich keine Korrelation ( $\rho = 0,04$ , p-Wert = 0,83).

#### 3.4.2. Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss

In Bezug auf den gesamten venösen Ausstrom und auf den totalen jugular-venösen Ausstrom zeigte sich eine deutliche signifikant positive Korrelation zum tCBF (tVO:  $\rho = 0,8$ , p-Wert = 0,00000085; tJO:  $\rho = 0,8$ , p-Wert = 0,001). Auch bei der seitengetrenten

Betrachtung des venösen Blutflusses in den Jugularvenen ergab sich eine deutliche bzw. mäßige signifikant positive Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss (ipsilaterale IJV:  $\rho = 0,6$ , p-Wert = 0,002; kontralaterale IJV:  $\rho = 0,5$ ; p-Wert = 0,01).

Außerdem ergab sich eine mäßige signifikant positive Korrelation zwischen dem Fluss in der ipsilateralen ICA und dem Fluss in der ipsilateralen IJV ( $\rho = 0,5$ ; p-Wert = 0,007).

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem tCBF und dem gesamten sekundär-venösen Ausstrom ( $\rho = -0,2$ , p-Wert = 0,35).

#### 3.4.3. Korrelation mit der Zeit nach Therapie

Es konnte keine Korrelation zwischen tVO und der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie festgestellt werden ( $\rho = -0,1$ , p-Wert = 0,49). Auch der gesamte Fluss beider Jugularvenen zusammen zeigte keinen signifikanten Zusammenhang (tJV:  $\rho = -0,03$ , p-Wert = 0,86). Eine schwache aber nicht signifikant negative Korrelation wurde zwischen dem gesamten sekundär-venösen Ausstrom und der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie gefunden ( $\rho = -0,3$ , p-Wert = 0,20).

### 3.5. Liquor-Fluss und ICVC

Weder im zerebrospinalen Liquor-Schlag-Volumen (CSFsv) mit einem p-Wert von 0,88 noch im Liquorfluss durch den Aquädukt (AQsv) mit einem p-Wert von 0,16 konnte ein signifikanter Unterschied zwischen cAVM- und Kontroll-Kohorte gefunden werden (CSFsv:  $0,5 \text{ ml/cm}^3$  (SD:  $0,2 \text{ ml/cm}^3$ ) in der cAVM-Kohorte versus  $0,5 \text{ ml/cm}^3$  (SD:  $0,2 \text{ ml/cm}^3$ ) in der Kontrollgruppe; AQsv:  $43,4 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$  (SD:  $62,7 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$ ) in der cAVM-Kohorte versus  $33,7 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$  (SD:  $17,0 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$ ) in der Kontroll-Kohorte). Der Liquorfluss auf Höhe des Aquädukts wurde separat noch einmal für all die cAVM-Datensätze ausgewertet, bei denen der Nidus supratentoriell liegt (n=25). Auch hier ergab der Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten (AQsv:  $41,4 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$  (SD:  $62,7 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$ ) in der cAVM-Kohorte versus  $33,7 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$  (SD:  $17,9 \text{ } \mu\text{l/cm}^3$ ) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,27).

Im Vergleich der Liquorflüsse der cAVM-Gruppe 1 mit der zugehörigen Kontroll-Kohorte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (CSFsv:  $0,7 \text{ ml/cm}^3$  (SD:  $0,2 \text{ ml/cm}^3$ ) in der cAVM-Gruppe 1 versus  $0,4 \text{ ml/cm}^3$  (SD:  $0,1 \text{ ml/cm}^3$ ) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,4;

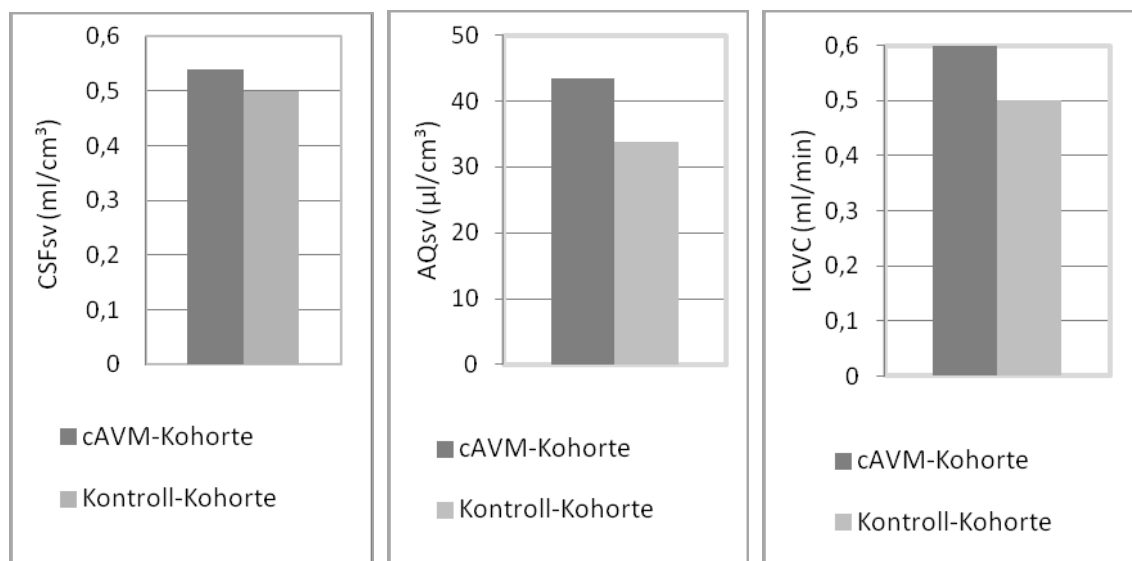


AQsv: 31,6  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$  (SD: 98,2  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$ ) in der cAVM-Gruppe 1 versus 39,4  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$  (SD: 14,6  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$ ) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,9).

Auch im Vergleich der Liquorflüsse der cAVM-Gruppe 2-4 mit der zugehörigen Kontroll-Kohorte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (CSFsv: 1,0  $\text{ml}/\text{cm}^3$  (SD: 0,2  $\text{ml}/\text{cm}^3$ ) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 0,5  $\text{ml}/\text{cm}^3$  (SD: 0,2  $\text{ml}/\text{cm}^3$ ) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,6; AQsv: 41  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$  (SD: 49,8  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$ ) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 33,1  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$  (SD: 18,1  $\mu\text{l}/\text{cm}^3$ ) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,13).

Im Vergleich des intrakraniellen Volumen-Shifts (ICVC = intracranial volume change, intrakranielle Volumenänderung) zeigte der Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten (0,6  $\text{ml}$  (SD: 0,3  $\text{ml}$ ) in der cAVM-Kohorte versus 0,5  $\text{ml}$  (SD: 0,2  $\text{ml}$ ) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,46). Dies gilt auch im Vergleich der cAVM-Gruppe 1 sowie 2-4 mit der zugehörigen Kontroll-Gruppe (ICVC: 0,7  $\text{ml}$  (SD: 0,2  $\text{ml}$ ) in der cAVM-Gruppe 1 versus 0,4  $\text{ml}$  (SD: 0,2  $\text{ml}$ ) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,47; ICVC: 0,6  $\text{ml}$  (SD: 0,3  $\text{ml}$ ) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 0,5  $\text{ml}$  (SD: 0,2  $\text{ml}$ ) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,67).

Die Liquor-Flüsse (zerebrospinal sowie durch den Aquädukt) und des ICVC beider Kohorten sind in Abbildung 37 vergleichend graphisch abgebildet.



**Abb. 37: Vergleich der Liquorflüsse und des ICVC in der cAVM- und Kontroll-Kohorte**

### 3.5.1. Korrelation mit dem Nidusvolumen

Es bestand keine Korrelation zwischen Nidusvolumen und dem Liquor-Fluss auf Höhe C2 (CSFsv) ( $\rho = 0,08$ , p-Wert = 0,66) und durch den Aquädukt ( $\rho = 0,01$ , p-Wert 0,97) sowie zwischen ICVC und Nidusvolumen ( $\rho = 0,1$ , p-Wert = 0,47).

### 3.5.2. Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss

Die statistische Analyse ergab eine deutliche signifikant positive Korrelation zwischen tCBF und CSFsv ( $\rho = 0,7$ , p-Wert = 0,02).

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen tCBF und AQsv gefunden werden (AQsv:  $\rho = 0,1$ , p-Wert = 0,5).

Zwischen tCBF und ICVC stellte sich eine mäßige aber nicht signifikant positive Korrelation dar ( $\rho = 0,3$ , p-Wert = 0,07).

### 3.5.3. Korrelation mit der Zeit nach Therapie

Es ergab sich keine Korrelation zwischen dem Fluss des Liquors durch den Spinalkanal und der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie (CSFsv:  $\rho = -0,1$ , p-Wert = 0,53). Auch in Bezug auf den Liquorfluss durch den Aquädukt und auf des ICVC konnten keine Korrelationen gefunden werden (AQsv:  $\rho = 0,1$ , p-Wert = 0,52; ICVC:  $\rho = 0,1$ , p-Wert = 0,6).

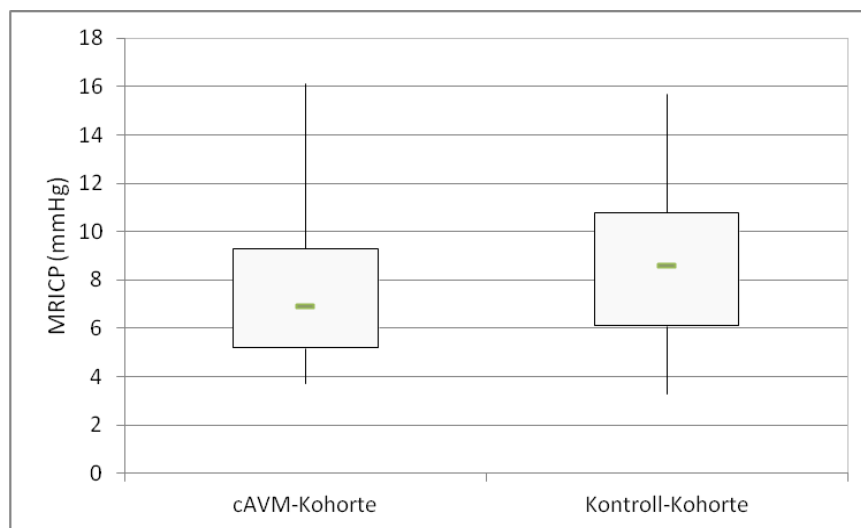
## 3.6. MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks

Die Spannweite des MR-tomographisch ermittelten intrakraniellen Drucks (MRICP) in der cAVM-Kohorte reichte von minimal 3,7 mmHg bis maximal 16,1 mmHg (Interquartilsabstand: 4,1 mmHg). Nahezu gleich lag die Bandbreite des intrakraniellen Drucks in der Kontroll-Kohorte mit minimal 3,3 mmHg bis maximal 15,7 mmHg (Interquartilsabstand: 4,7 mmHg).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten fest gestellt werden (MRICP: 6,9 mmHg (SD: 3,6 mmHg) in der cAVM-Kohorte versus 8,6 mmHg (SD: 3,3 mmHg) in der Kontroll-Kohorte, p-Wert = 0,30).

Im Vergleich der cAVM-Gruppe 1 mit der zugehörigen Kontroll-Gruppe ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied (MRICP: 9,2 mmHg (SD: 4,0 mmHg) in der cAVM-Gruppe 1 versus 10,6 mmHg (SD: 5,0 mmHg) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,9).

Auch im Vergleich der cAVM-Gruppe 2-4 mit der zugehörigen Kontroll-Gruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied (MRICP: 6,6 mmHg (SD: 3,5 mmHg) in der cAVM-Gruppe 2-4 versus 8,9 mmHg (SD: 2,9 mmHg) in der Kontroll-Gruppe, p-Wert = 0,21).



**Abb. 38: Boxplot zum Vergleich des MRICP der cAVM- und Kontroll-Kohorte**

### 3.6.1. Korrelation mit dem Nidusvolumen

Zwischen dem intrakraniellen Druck und dem Nidusvolumen konnte kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ( $\rho = -0,06$ , p-Wert= 0,75). Auch nur die cAVM-Gruppe 2-4 betrachtet, konnte keine signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ( $\rho = 0,1$ , p-Wert= 0,56).

Werden nur die cAVM mit einem großen Nidusvolumen, also die cAVM-Gruppe 3-4 betrachtet, ergab sich eine mäßige aber nicht signifikant positive Korrelation des MRICP mit dem Nidusvolumen ( $\rho = 0,5$ , p-Wert= 0,19).

### 3.6.2. Korrelation mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss

Im Bezug auf den tCBF ergab sich keine Korrelation mit dem intrakraniellen Druck ( $\rho = 0,1$ , p-Wert = 0,51).

### 3.6.3. Korrelation mit der Zeit nach Therapie

Zwischen MRICP und der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie stellte sich eine mäßige aber nicht signifikant negative Korrelation dar ( $\rho = -0,3$ , p-Wert = 0,2).

Die in den Kapiteln 3.3 bis 3.6. aufgeführten Fluss- und Druckparameter sind noch einmal in Tabelle 5 zusammengefasst.

	<b>cAVM- Kohorte</b>	<b>Kontroll- Kohorte</b>	<b>p-Wert</b>
<b>gesamt-arterieller zerebraler Blutfluss (tCBF) (ml/min) *</b>	799 (153) *	692 (135) *	0.007*
ipsilaterale ICA (ml/min) *	293 (98) *	248 (60) *	0.02*
kontralaterale ICA (ml/min)	255 (69)	256 (63)	0.20
Basilarisarterie (ml/min) *	221 (69) *	200 (47) *	0,05*
<b>totaler venöser Ausstrom (tVO) (ml/min) *</b>	675 (273) *	567 (134) *	0.007*
totaler jugulär-venöser Ausstrom (tjVO) (ml/min)*	620 (301)*	519 (117)*	0,009*
ipsilaterale IJV (ml/min)	282 (240)	225 (267)	0,16
kontralaterale IJV (ml/min)	322 (288)	285 (247)	0.09
SVF (ml/min)	23 (56)	38 (77)	0,28
<b>CSFsv (ml/cm<sup>3</sup>)</b>	0,54 (0,30)	0,50 (0,20)	0,88
<b>AQsv (µl/cm<sup>3</sup>)</b>	43,4 (40,1)	33,7 (16,6)	0,16
<b>ICVC (ml)</b>	0,56 (0,30)	0,54 (0,23)	0,46
<b>intrakranieller Druck (MRICP) (mmHg)</b>	6,9 (4,1)	8,6 (4,7)	0,30

**Tabelle 5: mediane Fluss- und Druckparameter beider Kohorten im Vergleich mit Interquartilsabstand in Klammern (Signifikanzen mit \* hinterlegt)**

Die Korrelation der Fluss- und Druckparameter in der cAVM-Kohorte mit dem Nidusvolumen, dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss und der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie sind in den Tabellen 6, 7 und 8 zusammenfassend dargestellt, wobei der Spearman's Korrelationskoeffizient die Stärke der Korrelation ausdrückt.

Um zu ermitteln, ob Gliosegewebe oder parenchymale Defektzonen potentielle „Confounder“ bei der Fragestellung eines möglichen Einflusses des Nidusvolumens bzw. des tCBF auf Fluss-und Druckparameter darstellen, erfolgte eine multivariate lineare Regressions-Analyse (siehe Kapitel 2.7.7.). Weder das Vorhandensein eines Gliosegewebes noch die einer parenchymalen Defektzone schienen die Fluss-und Druckparameter signifikant zu beeinflussen.

	<b>Korrelation mit Nidusvolumen (Spearman's= <math>\rho</math>)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>gesamt-arterieller zerebraler Blutfluss (tCBF) (ml/min) *</b>	0,4*	0,02*
ipsilaterale ICA (ml/min)	0,3	0,19
kontralaterale ICA (ml/min)	0,4	0,06
Basilarisarterie (ml/min)	0,3	0,08
<b>totaler venöser Ausstrom (tVO) (ml/min)</b>	0,3	0,06
totaler jugulär-venöser Ausstrom (tJVO) (ml/min)*	0,4*	0,04*
ipsilaterale IJV (ml/min)	0,1	0,56
kontralaterale IJV (ml/min)*	0,4*	0,02*
SVF (ml/min)	0,04	0,38
<b>CSFsv (ml/cm<sup>3</sup>)</b>	0,08	0,66
<b>AQsv (µl/cm<sup>3</sup>)</b>	0,01	0,97
<b>ICVC (ml)</b>	0,1	0,47
<b>intrakranieller Druck (MRICP) (mmHg)</b>	-0,06	0,75

**Tabelle 6: Korrelation der Fluss-und Druckparameter mit dem Nidusvolumen,  $\rho$  = Spearman's Korrelationskoeffizient (Signifikanzen mit \* hinterlegt)**

	<b>Korrelation mit gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss (Spearman's= <math>\rho</math>)</b>	<b>p-Wert</b>
ipsilaterale ICA (ml/min)*	0,8*	0,001*
kontralaterale ICA (ml/min)*	0,6*	0,0004*
Basilarisarterie (ml/min)*	0,7*	0,03*
<b>totaler venöser Ausstrom (tVO) (ml/min)*</b>	0,8*	<0,0001*
totaler jugulär-venöser Ausstrom (tjVO) (ml/min)*	0,8*	0,001*
ipsilaterale IJV (ml/min)*	0,6*	0,002*
kontralaterale IJV (ml/min)*	0,5*	0,01*
SVF (ml/min)	-0,2	0,35
<b>CSFsv (ml/cm<sup>3</sup>)*</b>	0,7*	0,02*
<b>AQsv (µl/cm<sup>3</sup>)</b>	0,1	0,51
<b>ICVC (ml)</b>	0,3	0,07
<b>intrakranieller Druck (MRICP) (mmHg)</b>	0,1	0,51

**Tabelle 7: Korrelation der Fluss-und Druckparameter mit dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss,  $\rho$  = Spearman's Korrelationskoeffizient (Signifikanzen mit \* hinterlegt)**

	<b>Korrelation mit der Zeit nach Therapie (Spearman's= <math>\rho</math>)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>gesamt-arterieller zerebraler Blutfluss (tCBF) (ml/min)</b>	-0,04	0,86
ipsilaterale ICA (ml/min)	-0,09	0,66
kontralaterale ICA (ml/min)	0,01	0,94
Basilarisarterie (ml/min)	0,03	0,88
<b>totaler venöser Ausstrom (tVO) (ml/min)</b>	-0,1	0,49
totaler jugulär-venöser Ausstrom (tJVO) (ml/min)	-0,03	0,86
ipsilaterale IJV (ml/min)	0,2	0,27
kontralaterale IJV (ml/min)	-0,09	0,66
SVF (ml/min)	-0,3	0,20
<b>CSFsv (ml/cm<sup>3</sup>)</b>	-0,1	0,53
<b>AQsv (µl/cm<sup>3</sup>)</b>	0,1	0,52
<b>ICVC (ml)</b>	0,1	0,61
<b>intrakranieller Druck (MRICP) (mmHg)</b>	-0,3	0,18

**Tabelle 8: Korrelation der Fluss-und Druckparameter mit der Zeit nach Therapie,  $\rho$  = Spearman's Korrelationskoeffizient (Signifikanzen mit \* hinterlegt)**



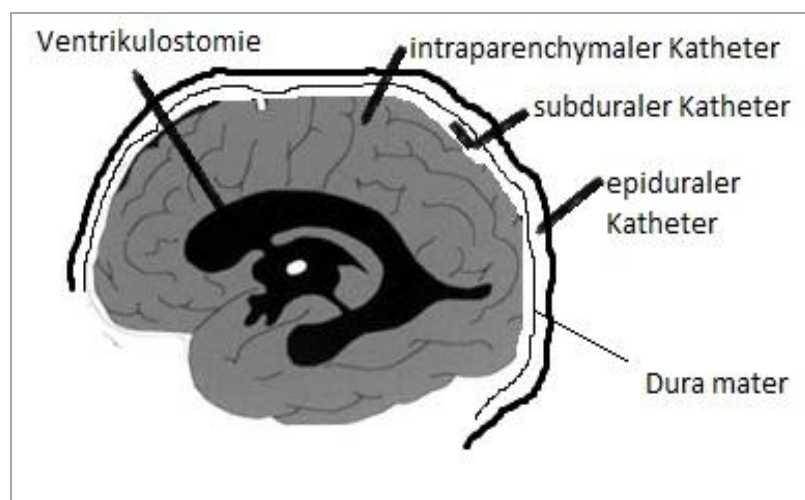
## 4. Diskussion

### 4.1. Methoden der Bestimmung des intrakraniellen Drucks

Eine Bestimmung des intrakraniellen Drucks ist bei vielen neurologischen Krankheiten von entscheidender Bedeutung, zum Beispiel für die Diagnostik oder zur Therapiefindung.<sup>63</sup>

Aktuell werden in der Medizin verschiedene Verfahren angewandt, um je nach medizinischer Anforderung den intrakraniellen Druck zu ermitteln.

Eine Methode zur invasiven Bestimmung des intrakraniellen Drucks ist die Katheterisierung der Hirnventrikel, die ggf. gleichzeitig als Therapie genutzt werden kann. Doch sie birgt auch Risiken, die unter anderem mit der Positionierung, der Eröffnung des intrakraniellen Ventrikelsystems sowie der Penetration des Hirnparenchyms einher gehen.<sup>63,95</sup> Andere Verfahren der invasiven Messung stellen die intraparenchymalen, subduralen oder epiduralen Mikrosensoren dar (siehe Abbildung 39).<sup>95</sup>



**Abbildung 39: Mögliche Lokalisation der Sensoren zur invasiven Bestimmung des intrakraniellen Drucks<sup>95</sup>**

Die Lumbalpunktion, die erstmals schon im späten 18. Jahrhundert von Quinke angewandt wurde, zählt zu den einfacheren invasiven Verfahren, um anhand des Drucks im Spinalkanal den intrakraniellen Druck abzuschätzen. Diese Methode liefert aber nicht immer akkurate Druckwerte.<sup>96</sup>

In einigen Studien zur invasiven Messung des intrakraniellen Drucks wird beschrieben, dass die erhobenen Messwerte von den Lumina der benutzten Kanülen beeinflusst werden. So wurden zum Beispiel mit weiteren Kanülen niedrigere Werte beschrieben.<sup>82,97</sup> Eine mögliche Ursache hierfür könnte der Verlust kleiner Liquorvolumina während invasiver Messungen sein, die zu im Vergleich zu den tatsächlichen Druckwerten niedriger gemessenen Werten führen könnten.<sup>82</sup>

Vor allem die Risiken der invasiven Technik gaben den Anstoß zur Erforschung möglicher nicht-invasiver, indirekter Messverfahren als Alternative.

Schon seit 1966 wird von nicht-invasiven Verfahren zum Messen des intrakraniellen Drucks bei Neugeborenen und Kindern berichtet.<sup>63</sup> Beispiele nicht-invasiver Verfahren sind die transkranielle Dopplersonographie, die Funduskopie und andere ophthalmologische Untersuchungen oder die Beurteilung der Beweglichkeit und mögliche Verlagerung des Trommelfells. Diese nicht-invasiven Messtechniken können bis dato aber nur ungenaue (annähernde) Messwerte liefern.<sup>63,98</sup>

Das hier in dieser Studie angewandte Messverfahren stellt eine neue Methode der nicht-invasiven MR-basierten Bestimmung des intrakraniellen Drucks dar, die erst in wenigen Zentren etabliert ist. Hierbei können nicht-invasiv mittels Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie Flussparameter ermittelt und hierauf basierend der intrakranielle Druck bestimmt werden.<sup>63,82,88,89,92,93,99-102</sup> Mit Hilfe dieser Parameter, können auch verschiedene flussbasierte Einflussfaktoren auf den intrakraniellen Druck evaluiert werden. Dies war mit den bisher vorhandenen Messverfahren nicht möglich. Des Weiteren bietet dieses Verfahren eine Beurteilung des intrakraniellen Drucks ohne mögliche Veränderungen des intrakraniellen Systems durch invasive iatrogene Maßnahmen, um die Drucksonde zu platzieren. Ein weiterer Vorteil dieser nicht-invasiven Methode stellt die Tatsache dar, dass der gesamte kraniale Raum betrachtet wird, wohingegen bei den invasiven Verfahren der intrakranielle Druck immer nur von einer bestimmten Lokalisation der Sonde erhoben werden kann und somit die Möglichkeit besteht, dass dieser lokal erhobene Wert nicht korrekt den intrakraniellen Druck im Gesamten wieder gibt.<sup>63</sup>

Da es sich hierbei um ein gänzlich nicht-invasives Verfahren handelt, ergeben sich keine Komplikationen wie Blutung oder Infektion. Zudem ist bei dieser Methode keine Kontrastmittelgabe nötig.<sup>62</sup>

Einschränkungen dieser auf MR-basierenden Methode liegen Größtenteils im Bereich der zahlreichen anatomischen Normvarianten der intrakraniellen Blutgefäße, vor allem im Verlauf der A. carotis interna. Falls kein senkrechter Anschnitt der zum Gehirn führenden arteriellen Gefäße eingestellt werden kann, ist die genaue Bestimmung des sehr kleinen ICVC, welcher nur etwa 0,1% des intrakraniellen Gesamtvolumens ausmacht <sup>89</sup>, nicht mehr möglich. Größtenteils können jedoch durch Ausweichen auf die Single-Sequenzen adäquate Schnittebenen eingestellt werden.

Die Validierung der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der einzelnen Schritte der MR-basierten Bestimmung des intrakraniellen Drucks erfolgte im Laufe der Jahre an kraniospinalen Flussphantomen, computergestützten Strömungsmodellen, Paviane und gesunden Erwachsenen sowie an Patienten mit invasiv gemessenen intrakraniellen Druckwerten.<sup>63,82,89,90,100,103-109</sup> Diese Studien ergaben zum Einen eine sehr hohe Korrelation zwischen invasiv mittels Ventrikelkatheter und nicht-invasiv mittels MRT gemessenen intrakraniellen Druckwerten (Bestimmtheitsmaß  $r^2$ : 0,92) und zum Anderen eine Variabilität der MR-basierten Messung des intrakraniellen Drucks von circa 10% insgesamt.<sup>82,89</sup> Damit kann die Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens als gleichwertig oder sogar als besser im Vergleich zu den invasiven Methoden betrachtet werden.<sup>82,89</sup> Die mögliche Rolle dieser neuen Messmethode im klinischen Alltag kann im Vergleich zu den invasiven Verfahren eine andere sein. Mittels der invasiven Methoden ist eine kontinuierliche Überwachung des intrakraniellen Drucks möglich, wohingegen das in dieser Arbeit vorgestellte Verfahren eine Momentaufnahme der intrakraniellen Fluss- und Druckparameter erstellt. In diesem Zusammenhang könnte diese nicht-invasive Methode bei einigen Krankheitsbildern, bei denen solche Momentaufnahmen ausreichen, von Vorteil sein. Ein mögliches Beispiel hierfür wäre bei Patienten mit einem Glasgow Coma Scale Wert von 9-12 gegeben; hier wird die Notwendigkeit eines invasiven Erfassens des intrakraniellen Drucks in der Literatur kontrovers diskutiert. Außerdem könnte dieses Verfahren bei verschiedenen chronischen Erkrankungen, die mit einer möglichen intrakraniellen Druck-Erhöhung einhergehen, zur Diagnostik und Verlaufskontrolle angewendet werden.<sup>82</sup>

Bei Patienten mit cAVM könnte die MRICP Methodik zum einen, einen erhöhten intrakraniellen Druck detektieren, zum anderen aber auch kritisch erhöhte Durchblutungswerte feststellen, die ggf. zu einer Blutung prädisponieren oder als Verfahren zur nicht-invasiven Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie dienen. Zudem könnte sie mögliche Risikofaktoren für eine intrakranielle Hypertonie aufdecken.

#### 4.2. MR-basierte Bestimmungen von arteriellen und venösen

##### Blutflussparametern bei zerebralen arteriovenösen Malformationen

Wie in der Literatur bereits beschrieben, können cAVM durch ein großes Shuntvolumen, das die Kapazität der venösen Drainage übersteigt oder durch die direkte Massenwirkung einen erhöhten intrakraniellen Druck verursachen.<sup>23-26,110</sup> Da ein cAVM-bedingter erhöhter intrakranieller Druck das Therapiemanagement maßgeblich mitbestimmt, ist es erstrebenswert, diejenigen Patienten mit cAVM zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine intrakranielle Druckerhöhung aufweisen.<sup>23</sup>

Nach aktuellem Wissen ist dies die erste systematische Studie, die den intrakraniellen Druck der Patienten mit cAVM in Bezug auf die zerebralen Flussparameter nicht-invasiv bestimmt und mit dem Nidusvolumen korreliert.

Mit anderen Studien übereinstimmend<sup>13,111,112</sup>, wurde ein signifikant erhöhter totaler arterieller Blutfluss (tCBF) in der cAVM-Kohorte im Vergleich zur Kontroll-Kohorte beobachtet. Die Patienten mit cAVM zeigten einen signifikant gesteigerten Blutfluss vor allem in der ipsilateralen ICA und in den Basilarisarterien. Der Blutfluss in der kontralateralen ICA zeigte im Vergleich zur Kontroll-Kohorte keinen signifikanten Unterschied. Der Blutfluss in der ipsilateralen ICA und in der Basilarisarterie korrelierte mäßig aber nicht signifikant positiv mit dem Nidusvolumen. Auch der Blutfluss in der kontralateralen ICA zeigte eine moderate aber nicht signifikant positive Korrelation mit dem Nidusvolumen, was darauf hinweist, dass der AV-Shunt Blutvolumen aus dem Circulus Willisi rekrutiert und deswegen auch der Fluss in der kontralateralen ICA mit erhöht wird. Zudem ergab der Vergleich des Blutflusses in der ipsilateralen ICA zum Blutfluss in der kontralateralen ICA innerhalb der cAVM-Kohorte die Tendenz, dass dieser ipsilateral höher ist. Diese Ergebnisse stimmen teilweise mit den Ergebnissen einer von Schuster et al. 2011 veröffentlichten Studie überein, die besagt, dass bei Patienten mit cAVM der Fluss in der

ipsilateralen ICA im Vergleich zur kontralateralen ICA signifikant höher und generell bei einem erhöhten Shuntvolumen in den cAVM der totale zerebrale Blutfluss erhöht ist.<sup>13</sup> Auch Schuster et al. stellten fest, dass der arterielle Blutfluss in den zuführenden Blutgefäßen positiv mit dem Nidusvolumen korreliert.<sup>13</sup> Die Autoren erklärten diesen signifikant erhöhten Blutfluss unter anderem mithilfe des Gesetzes von Hagen-Poiseuille, welches besagt, dass der Blutfluss umgekehrt proportional zum Widerstand des Blutgefäßes ist, wobei der Widerstand wiederum umgekehrt proportional zum Radius in der vierten Potenz ist. Daraus folgend bewirkt eine geringe Änderung des Blutgefäßradius eine relevante Widerstandsveränderung und somit eine Änderung des Blutflusses.<sup>13</sup> Laut Schuster et al. herrschen in den von der Nidus zuführenden Arterie ausgehenden Gefäßästen, die das umliegende Gewebe versorgen, ein geringer Blutdruck.<sup>13</sup> Aufgrund der Fähigkeit des Gehirns zur Eigenregulation des Perfusionsdrucks erfolgt daraufhin eine Dilation der distalen Arteriolen. Dies wird auch als Bayliss-Effekt bezeichnet und dient der Konstanthaltung der Hirndurchblutung.<sup>113</sup> Durch die Dilatation vergrößert sich der Radius und somit verkleinert sich der Widerstand. Infolge dessen erhöht sich wiederum der Blutfluss.<sup>13</sup> In der Studie von Schuster et al. wurde im Vergleich von Patienten mit mittelgroßen cAVM (3,1-9,9ml) mit Patienten mit kleinen cAVM ( $\leq 3$ ml) in der kontralateralen ICA ein signifikant erhöhter Blutfluss festgestellt.<sup>13</sup> Da in der hier vorgestellten Arbeit nur ein Patient mit einer großen cAVM eingeschlossen wurde (Nidusvolumen  $> 10 \text{ cm}^3$ cAVM), fiel wahrscheinlich aufgrund der geringen Anzahl dieser Unterschied nicht statistisch signifikant aus. Nach Schuster et al. besitzen cAVM mit einem großen Nidusvolumen eine größere Anzahl von zuführenden Blutgefäßen und somit einen erhöhten Durchmesser und daraus folgend auch einen größeren totalen Blutfluss, der sich auf die gesamte zerebrale Durchblutung auswirkt.<sup>13</sup>

In der Studie von Schuster et al. zeigten sich ca. 2 bis 4 Jahren nach der Radiochirurgie-Therapie das Nidusvolumen signifikant verkleinert und die Unterschiede der arteriellen Flüsse (tCBF, Flüsse in der ipsi- bzw. kontralateralen ICA) wieder ausgeglichen.<sup>13</sup> In der hier vorgelegten Arbeit konnte hingegen keine signifikante Korrelation zwischen der Zeit nach Therapie und tCBF, den Blutflüssen in der ipsi- und kontralateralen ICA sowie in der Basilarisarterie festgestellt werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass in dieser Arbeit die Zeit nach Therapie im Median bei 19 Monaten lag und somit die Obliteration des Nidus noch nicht genügend voran geschritten war, um eine statistisch signifikante Veränderung im arteriellen Blutfluss zu bewirken. Das Follow-Up in der Studie von

Schuster erfolgte erst 24 bis 48 Monate nach erfolgter Therapie.<sup>13</sup> Auch in anderen Studien wurde beobachtet, dass der Verschluss des Nidus bis zu etwa 42 Monaten dauern kann.<sup>29,52-54</sup> Bei der Betrachtung nur der cAVM-Gruppe 1 (Nidusvolumen  $< 0,1\text{cm}^3$ ) ergab der Vergleich der arteriellen Flüsse zwischen beiden Kohorten keinen Unterschied mehr. Dies bestätigt Schusters Aussage, dass nach erfolgreicher Obliteration, also wenn kein Nidusvolumen mehr nachweisbar ist, auch die arteriellen Blutflusswerte rückläufig bis normalisiert sind.<sup>13</sup> Zum Bestätigen dieser Ergebnisse, wäre zum Vergleich solch eine Untersuchung vor Radiochirurgie-Therapie nötig gewesen. An diese Aussage anknüpfend ergab die Betrachtung der cAVM-Gruppen 2-4 (Nidusvolumen  $> 2\text{cm}^3$ ) zusammengefasst, verglichen zur Kontroll-Kohorte, einen signifikanten Unterschied im tCBF, im Fluss der ipsilateralen ICA und im Fluss der Basilarisarterie. Das heißt, dass diese cAVM noch einen ausreichend großen Nidus besitzen, um solche Unterschiede auf zuweisen.

Im Gegensatz zu der Studie von Schuster et al. wurde in der hier vorgelegten Arbeit auch der Fluss in der Basilarisarterie zwischen beiden Kohorten verglichen, wobei sich ein signifikanter Unterschied zeigte. Zusätzlich wurden nur cAVM mit der Kontroll-Kohorte verglichen, die im Versorgungsgebiet der Basilarisarterie liegen. Auch hier konnte ein signifikant höherer Fluss in der cAVM-Kohorte beobachtet werden. Ebenso wurde der Fluss der ipsilateralen ICA nur der cAVM, die im Versorgungsgebiet der ICA liegen, mit der Kontroll-Kohorte verglichen. Auch hier konnte ein signifikant höherer Fluss in der cAVM-Kohorte beobachtet werden. Dies ist mit der Feststellung kongruent, dass der Fluss in den jeweils dem Nidus zuführenden Arterien erhöht ist.<sup>13</sup>

Der signifikant erhöhte Fluss in den Jugularvenen in der cAVM-Kohorte lässt sich mit dem ebenfalls erhöhten arteriellen Fluss erklären, denn dieser höhere totale zerebrale arterielle Fluss wird primär durch die Jugularvenen drainiert.<sup>114</sup> Zudem kann dies durch die in der hier vorgelegten Arbeit eruierten positiven Korrelationen zwischen tCBF und tVO sowie tJVO erklärt werden. Durch einen erhöhten Blutfluss in den sekundären Venen wird dieser erhöhte tCBF hingegen nicht drainiert. Dies kann womöglich damit erklärt werden, dass der primäre venöse Abfluss über die Jugularvenen als Kompensation für den erhöhten tCBF ausreicht und deshalb der alternative Abfluss über die sekundären Venen nicht signifikant verändert ist.<sup>115</sup> Dabei ist zu beachten, dass der sekundäre venöse Abflussweg individuell verschieden sein kann<sup>106</sup> und von der Körperposition abhängt. In liegender Position überwiegt der Abfluss über den primären Weg, wohingegen in aufrechter Position die

Jugularvenen kollabieren und der venöse Abfluss alternativ über die sekundären Venen erfolgt.<sup>115</sup> Zur weiteren Klärung dieses Punktes müsste eine weitere Studie mit einer größeren Patienten-Kohorte und eventuell mit verschiedenen Lagerungspositionen folgen. Dass bei Betrachtung nur der cAVM-Gruppe 1 sich keine Unterschiede im venösen Blutfluss ergaben, bestätigt erneut, dass sich mit erfolgreicher Obliteration die erhöhten zerebralen Blutflüsse wieder verringern oder sogar normalisieren können.<sup>13</sup> Bestätigend zeigten die Werte für den tVO und tJVO der cAVM-Gruppen 2-4 verglichen zur Kontroll-Kohorte signifikante Unterschiede (da diese noch einen ausreichend großen Nidus besitzen).

Da der tCBF mit dem Nidusvolumen positiv korreliert, ist auch die positive Korrelation zwischen tVO sowie tJVO und dem Nidusvolumen hiermit zu erklären. Dass nur die kontralaterale IJV mit dem Nidusvolumen korreliert, steht im Gegensatz zu der in dieser Arbeit fest gestellten positiven Korrelation zwischen tCBF und jeweils ipsi- und kontralateraler IJV und zu der positiven Korrelation zwischen dem Fluss in der ipsilateralen ICA und dem Fluss in der ipsilateralen IJV. Dies könnte mit der begrenzten Anzahl an untersuchten Patienten mit cAVM zusammen hängen. Zur Abklärung dieses Gegensatzes könnte eine Untersuchung mit einer größeren Patienten-Kohorte hilfreich sein.

Auch im Rahmen der Fragestellung einer möglichen Korrelation des venösen Ausstroms mit der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie ergaben sich außer einer schwachen und nicht signifikant negativen Korrelation bei dem gesamten sekundär-venösen Ausstrom keine Korrelationen. Dass der gesamte sekundär-venöse Ausstrom eine schwache Korrelation aufweist, kann eine zufällige Korrelation sein, da diese nicht das Signifikanzniveau erreicht.<sup>116</sup> Wie schon bei dem arteriellen Fluss erwähnt, könnte die fehlende Korrelation zwischen venösem Fluss und der Zeit nach Therapie mit der Tatsache erklärt werden, dass die Zeitspanne nach der Radiochirurgie zu kurz ist, um aussagekräftige Veränderungen im zerebralen Blutfluss zu beobachten. Denn wenn sich, wie Schuster et al. <sup>13</sup> feststellten, der arterielle zerebrale Blutfluss nach Radiochirurgie verringert, müsste sich auch, schlussfolgernd aus der in der hier vorgelegten Arbeit beobachteten positiven Korrelation zwischen arteriellen und venösen Blutfluss, der venöse zerebrale Ausstrom ebenfalls vermindern.

Im Gesamten betrachtet, muss der totale venöse Ausstrom gleich dem totalen arteriellen Einstrom sein. Hierfür wurde der gesamte venöse Ausstrom durch Summation der Flüsse

in den beiden internen Jugularvenen und den Flüssen aller ermittelten sekundären Venen errechnet. Dies ergab einen tVO, der 14,5% (Median) geringer als der gemessene tCBF ausfiel. Das ist am ehesten mit der Tatsache zu erklären, dass man nicht alle existierende sekundären Venen beim Auswerten der MRT-Bilder erkennen und kennzeichnen konnte, da sie teilweise zu klein sind, um erfasst zu werden. In anderen Studien wurden nahezu gleiche Ergebnisse für den nicht gemessenen sekundären venösen Ausstrom publiziert.<sup>106</sup>

Die hier zur Quantifizierung der Blutflüsse angewandte Methode, eine auf Pulsatilität basierende automatisierte Differenzierung der Gefäßlumen mit ungleichförmigem Fluss (PUBS)<sup>100</sup>, ist bekanntermaßen der manuellen Technik in Hinblick auf die Reproduzierbarkeit und Unabhängigkeit vom Anwender überlegen.<sup>100,104</sup>

#### 4.3. MR-basierte Bestimmung von Liquorflussparametern bei zerebralen arteriovenösen Malformationen

Bedingt durch den intrakraniellen arteriellen Einstrom während des systolischen Herzzyklus erhöht sich das intrakranielle Volumen. Zur Kompensation erfolgen gleichzeitig der venöse Ausstrom und ein kraniokaudaler Liquorstrom.<sup>117</sup> Da die Compliance des Spinalkanals die intrakranielle Compliance übersteigt, fließt also während jedes Herzzyklus ein kleiner aber messbarer Liquorstrom durch das Foramen magnum in den Spinalkanal. Gleichmaßen besteht ein kleiner pulsatiler Liquorstrom zwischen dem zerebralen Aquädukt und dem vierten Ventrikel sowie dem Subarachnoidalraum.<sup>63,89,118,119</sup> Eine Hypothese dieser wissenschaftlichen Arbeit lautete, dass Patienten mit cAVM eine Steigerung des vom Shunt-Volumen abhängigen kraniospinalen Liquorflusses und eine Erhöhung des Liquorflusses durch den Aquädukt zeigen, um den intrakraniellen Druck trotz des erhöhten Blutflusses konstant zu halten.

Die Ergebnisse zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der cAVM- und Kontroll-Kohorte in Bezug auf den kraniospinalen Liquorfluss und den Liquorfluss durch den Aquädukt. Diese Liquor-Parameter wiesen zudem auch keine Korrelation mit dem Nidusvolumen auf. Die cAVM-Gruppen 1 bzw. 2-4 ergaben verglichen zur Kontroll-Kohorte ebenfalls keine Unterschiede in Bezug auf die Liquorflussparameter. Dies unterstreicht die Tatsache, dass keine Korrelation der Liquorflussparameter mit dem Nidusvolumen gefunden wurde. Es konnte jedoch eine positive Korrelation zwischen tCBF und dem



kraniospinalen Liquorfluss beobachtet werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Bhadelia.<sup>117</sup> Daraus könnte geschlossen werden, dass ein erhöhter kraniospinaler Liquorfluss als Ausgleich zum erhöhten tCBF und somit der Konstanthaltung des intrakraniellen Drucks dient, also einen zum gesteigerten venösen Ausstrom zusätzlichen Kompensationsmechanismus darstellt. Dass kein signifikanter Unterschied im Bezug auf den kraniospinalen Liquorfluss gefunden wurde, könnte an der Tatsache liegen, dass der gesteigerte venöse Abfluss in der cAVM-Kohorte allein für den Ausgleich des erhöhten tCBF ausreichend ist. Dies deckt sich mit der Studie von Bhadelia et al., die eine negative Korrelation zwischen dem jugularen-venösen Ausstrom und dem kraniospinalen Liquorfluss aufzeigte.<sup>117</sup> Laut Bhadelia et al. bewirkt ein erhöhter tCBF einen jeweils erhöhten venösen Ausstrom und kraniospinalen Liquorstrom als Kompensationsmechanismus. Falls der venöse Ausstrom ausreichend gesteigert werden kann, fällt die Steigerung des kraniospinalen Liquorflusses minimal aus. Wenn jedoch der venöse Ausgleich allein nicht genügt, kann eine zusätzliche Erhöhung des kraniospinalen Liquorflusses erfolgen.<sup>117</sup> Hier könnte eine Folgestudie mit einer größeren Patienten-Kohorte und insbesondere auch mit einem größeren Anteil an cAVM mit hohem Shuntvolumen zu weiteren Einsichten führen. In Bezug auf den Liquorfluss durch den Aquädukt konnte keine positive Korrelation mit dem tCBF beobachtet werden. Chiang et al.<sup>118</sup> haben beschrieben, dass der Liquorfluss im Aquädukt vor allem durch anatomische Parameter (Ventrikel-Morphologie) anstatt durch hydrodynamische Parameter beeinflusst wird. Solche anatomischen Parameter sind zum Beispiel die Weite des dritten Ventrikels oder das Ventrikelvolumen.<sup>118</sup> Beispiele für die von Chiang et al. analysierten hydrodynamischen Parameter sind die intrakranielle Volumenänderung (ICVC) und das kraniospinale Liquorschlagvolumen. Diese intrakranielle Volumenänderung wird, wie in Kapitel 2.7.1. beschrieben, anhand des gesamten arteriellen Einstroms (tCBF), des gesamten venösen Ausstroms und des kraniospinalen Liquorpendelflusses (CSFsv) berechnet.<sup>89</sup> Als Konsequenz dieser fehlenden Beeinflussung des Liquorflusses durch den Aquädukt durch den ICVC<sup>118</sup>, wird dieser Liquorfluss wahrscheinlich auch nicht vom tCBF beeinflusst. Auch die Auswertung des Liquorflusses auf Höhe des Aquädukts nur der cAVM-Datensätze, bei denen der Nidus supratentoriell liegt (um eine mögliche Verfälschung durch infratentoriell liegende cAVM zu umgehen), ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten. Dies unterstreicht die Unabhängigkeit dieses Liquorparameters gegenüber den hämodynamischen Parametern.

Zudem wiesen die Liquorflussparameter (CSFsv und AQsv) und die intrakranielle Volumenänderung (ICVC) keine Korrelation mit der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie auf. Dies deckt sich mit den beobachteten Ergebnissen in Bezug auf die Korrelation zwischen der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie und den jeweiligen arteriellen und venösen zerebralen Blutflüssen. Dass der Liquorfluss durch den Aquädukt nicht mit der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie zusammenhängt, könnte aber auch mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Chiang zusammenhängen <sup>118</sup>, dass das Aquädukt-Liquorschlagvolumen wahrscheinlich nicht von hydrodynamischen Parametern beeinflusst wird.

Der Vergleich der ICVC zwischen beiden Kohorten ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (auch bei Betrachtung der cAVM-Gruppen 1 bzw. 2-4). Dies gleicht der Beobachtung, dass es entsprechend des erhöhten tCBF auch eine Steigerung des tVO gibt und keine Unterschiede im CSFsv gefunden wurden, denn die ICVC setzt sich aus diesen Parametern zusammen (siehe Kapitel 2.7.1.).<sup>89</sup>

#### 4.4. MR-basierte Bestimmung des intrakraniellen Drucks bei zerebralen arteriovenösen Malformationen

Derzeit ist in der Literatur kein exakt festgelegter „universaler Normalwert für den intrakraniellen Druck zu finden, da dieser von vielen Eigenschaften wie Alter, Messposition oder klinischen Bedingungen beeinflusst wird“<sup>98</sup>.

In den meisten wissenschaftlichen Texten wird der Normbereich des ICP bei einem gesunden Erwachsenen zwischen 7 und 15 mmHg angegeben.<sup>98</sup> In der aufrechten Körperhaltung kann der intrakranielle Druck sogar negative Werte bis -15 mmHg aufweisen. Ab wann ein ICP als erhöht gilt, wird in der Literatur verschieden angegeben und hat zum Beispiel je nach Ätiologie verschiedene Grenzwerte. In der Mehrheit der Literatur gilt ein ICP von 20 bzw. 25 mmHg als erhöht und somit als therapiebedürftig.<sup>98</sup>

Die in der vorgelegten wissenschaftlichen Arbeit ermittelten Werte für den intrakraniellen Druck der cAVM- und Kontroll-Kohorte fügen sich mit einer Spannweite von minimal 3,3 mmHg bis maximal 16,1 mmHg in den in der Literatur beschriebenen Normbereich der invasiv erhobenen Messwerte ein.

In der vorgelegten Studie konnte kein erhöhter intrakranieller Druck und keine Korrelation zwischen MRICP und cAVM-Nidusvolumen aufgezeigt werden. Die Spannweite der MRICP-Werte aus der cAVM-Kohorte war nahezu gleich zu der aus der Kontroll-Kohorte. Dies kann möglicherweise dadurch bedingt sein, dass der cAVM-Nidus und/ oder das Shunt-Volumen nicht groß genug waren, um eine intrakranielle Druckerhöhung zu bedingen. In einer aktuellen Studie von Rosenkranz wiesen drei von vier cAVM mit einem erhöhtem MRICP einen „großen“ Nidus auf (1 cAVM Grad III, 1 cAVM Grad IV und 1 cAVM Grad V nach Spetzler).<sup>23</sup> In der hier vorgestellten Arbeit wurden auch cAVM mit einem sehr großen Nidusvolumen von bis zu 51,5 cm<sup>3</sup> und hohem totalem zerebralem Blutfluss (bis zu 2222 ml/min) mit eingeschlossen. Obwohl die Anzahl der Patienten mit cAVM mit mittelgroßem bis großem Nidus (maximaler Durchmesser  $\geq 3$  cm) in dieser Studie mit 5/30 (17%) relativ gering ist, wurde trotzdem zumindest ein Trend in Richtung einer positiven Korrelation erwartet. Auch bei der getrennten Betrachtung der cAVM-Gruppe 1 bzw. der cAVM-Gruppe 2-4 ergaben sich keine Unterschiede des MRICP im Vergleich zur Kontroll-Kohorte. Der MRICP war auch bei cAVM größer 2cm<sup>3</sup> nicht erhöht. Aus diesem Grund erscheint es wenig wahrscheinlich, dass die hier vorgestellte Studie aufgrund einer zu geringen Anzahl an ausreichend „großen“ cAVM eine mögliche Korrelation zwischen Nidusvolumen und MRICP fälschlicherweise nicht identifizierte. Daraus lässt sich schließen, dass kein direkter Zusammenhang zwischen Nidusvolumen und MRICP bei Patienten mit cAVM besteht. Diese Schlussfolgerung deckt sich auch mit einem weiteren Ergebnis dieser Arbeit, dass keine Korrelation zwischen dem gesamt-arteriellen zerebralen Blutfluss und dem intrakraniellen Druck besteht. Dieser fehlende Zusammenhang wird auch durch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Alperin bestätigt.<sup>102</sup>

Ein weiterer Grund für den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Kohorten in Bezug auf den intrakraniellen Druck könnte auch sein, dass trotz des erhöhten arteriellen zerebralen Einstroms, also trotz des hohen Shuntvolumens, die venöse Drainagekapazität noch ausreichend ist, um das gesteigerte zerebrale Blutvolumen auszugleichen. In anderen Studien<sup>23,27</sup>, in denen cAVM eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks bewirkten, sind als wahrscheinliche Ursachen die Ausreizung des venösen Drainagesystems oder eine Obstruktion des zerebralen venösen Ausstroms beschrieben. Die Ausschöpfung der venösen Drainage-Kapazität aufgrund des hohen Volumenshunts bewirkt eine „Überlastung des venösen Systems mit begleitender Erhöhung des zerebralen Blutvolumens, gestörter Liquorabsorption und gesteigerter Liquorproduktion“<sup>23</sup>. Zu

beachten ist hierbei, dass in der Studie von Rosenkranz <sup>23</sup> die Patienten mit cAVM, die eine Überlastung des zerebralen venösen Drainagesystems zeigten, einen „großen“ Nidus ( $\geq 3$  cm) aufwiesen. Ein großer cAVM-Nidus könnte also dennoch einen Prädispositionsfaktor für einen erhöhten intrakraniellen Druck darstellen. Wahrscheinlich spielen aber andere Faktoren wie die Nidus-Angioarchitektur, eine reduzierte Kapazität der venösen Drainage oder eine veränderte Liquorproduktion und -absorption eine größere Rolle. Angesichts der wenigen bekannten Fälle mit erhöhtem intrakraniellen Druck bei Patienten mit cAVM wären weitere Studien mit größeren Patienten-Kohorten notwendig, um solche möglichen Prädispositionsfaktoren zu finden und zu eruieren. Derzeit ist „der pathophysiologische Mechanismus von cAVM bedingter intrakranieller Hypertension noch nicht komplett verstanden“<sup>23</sup>.

Die beobachtete mäßige, aber nicht signifikant negative Korrelation zwischen dem MRICP und der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie könnte als Folge der Volumenreduktion des Nidus angesehen werden. In Gegensatz hierzu steht die fehlende Korrelation zwischen tCBF und der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie, die schlussfolgern lässt, dass die Obliteration des Nidus noch nicht ausreichend fortgeschritten ist, um eine signifikante Veränderung im zerebralen Blutfluss, also in der Angioarchitektur der cAVM, zu sehen. Da aber der intrakranielle Druck und der tCBF als unabhängig voneinander betrachtet werden können <sup>102</sup>, schließt der fehlende Zusammenhang zwischen tCBF und der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie eine mögliche Korrelation zwischen MRICP und der Zeit nach erfolgter Therapie nicht aus. Möglicherweise kann auch die direkte Massenwirkung einer cAVM die Entstehung einer intrakraniellen Hypertension bedingen.<sup>110</sup> Da sich aufgrund der erfolgten Radiochirurgie das Nidusvolumen im Verlauf verkleinert, kann dies auch zu einer Reduktion des intrakraniellen Drucks führen.<sup>13</sup> Dies könnte wiederum die mögliche negative Korrelation zwischen MRICP und der Zeit nach Therapie erklären.

Die mögliche Beeinflussung des intrakraniellen Drucks durch die direkte Massenwirkung einer cAVM könnte auch die in der hier vorgelegten Arbeit festgestellte positive, aber nicht signifikante Korrelation des intrakraniellen Drucks mit dem Nidusvolumen der cAVM, die ein Volumen  $> 2\text{cm}^3$  besitzen, erklären. Da die Korrelation aber nicht statistisch signifikant ausfiel, könnte diese nur zufällig sein. Aus diesem Grund wären zur Klärung dieser Fragestellung weiterführende Studien mit einer größeren Patienten-Kohorte nötig.

#### 4.5. Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der hier vorgestellten Arbeit, müssen verschiedene Limitationen beachtet werden.

Die in der vorgelegten Arbeit dargestellten Ergebnisse für den intrakraniellen Druck können nur mit invasiv gemessenen Referenzwerten verglichen werden, da bis jetzt noch keine Normwerte mit der in dieser Studie angewandten Methode erhoben wurden.<sup>102</sup> Zudem sollte bei der Betrachtung und Eingliederung der hier ermittelten Vergleichswerte für den intrakraniellen Druck der Kontroll-Kohorte in die bereits existierende Literatur beachtet werden, „mit welcher Methode und unter welchen Bedingungen die Werte jeweils erhoben wurden“<sup>120</sup>. So werden zum Beispiel das kardiovaskuläre und das kraniospinale System von der Körperhaltung während der Messung beeinflusst.<sup>82</sup> Dies bedeutet, dass der intrakranielle Druck in aufrechter Position im Vergleich zum Liegen absinkt und sogar negative Werte erreichen kann.<sup>98,101</sup> Somit werden die direkte Vergleichbarkeit und Interpretierbarkeit bereits vorhandener Werte durch die verschiedenen Bedingungen der Messungen eingeschränkt.<sup>120</sup>

Eine weitere Limitation dieser Studie stellt die Tatsache dar, dass außer zwei alle Patienten mit cAVM vor der nicht-invasiven MRT-Messung mit Radiochirurgie therapiert wurden. Wie bereits im Abschnitt 3.1 erwähnt, wurden die Patienten im Median 19 Monate nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie untersucht. Entsprechend der Erfahrung, dass die vollständige Obliteration des Nidus erst circa 1 bis 3 Jahre nach Radiochirurgie geschieht<sup>52-54,121</sup>, wies der Großteil der cAVM-Kohorte einen teils obliterierten Nidus und verschiedenen fortgeschrittene reaktive Veränderungen, wie zum Beispiel Gliosegewebe oder parenchymale Defekte, auf.<sup>60</sup> Diese reaktiven Veränderungen könnten aber auch eine Folge der chronischen Minderperfusion des den Nidus umgebenden Gewebes aufgrund des Steal-Phänomens darstellen.<sup>14,122</sup> Um dies näher zu differenzieren, wären MR-tomographische Untersuchungen vor und nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie nötig, wie dies zum Beispiel in einer Follow-Up-Studie geschehen könnte. Die mangelnde Literatur über das Steal-Phänomen und dessen Folgen erschwert die Beurteilung dieser Ergebnisse zusätzlich.<sup>16</sup> Da aber Gliosegewebe und parenchymale Defektzonen Regionen von Minderperfusion darstellen, können diese als potentielle Störfaktoren („Confounder“) für die Blutflussparameter unserer Studie angesehen werden. Dennoch konnte ein signifikant höherer gesamt-arterieller zerebraler Blutfluss bei den Patienten mit cAVM im Vergleich zu

den gesunden Kontrollen gefunden werden. Außerdem korrelierte der hohe tCBF signifikant positiv mit dem Nidusvolumen. Demzufolge muss ein ausreichend großer Anteil der Patienten mit cAVM einen restlichen Nidus mit intaktem AV-Shunting aufweisen.

Mit Hilfe einer multivariaten linearen Regression wurde ermittelt, ob das Nidusvolumen und der totale zerebrale Blutfluss, jeweils adjustiert um die Volumina des Gliosegewebes und der parenchymalen Defektzonen, einen signifikanten Effekt auf die Fluss- und Druckparameter haben und somit die potentielle „Confounder“-Eigenschaft des Gliosegewebes bzw. der parenchymalen Defektzonen ermittelt. Die multivariate lineare Regression ergab, dass weder das Gliosegewebe noch die parenchymalen Defektzonen einen signifikanten Einfluss auf die Fluss- und Druckparameter aufwiesen. Aus diesem Grund kann geschlossen werden, dass für nicht therapierte Patienten mit cAVM entsprechend gleiche Werte für den tCBF und den intrakraniellen Druck erwartet werden können.

Andererseits wurde in einer von Chuang et al. 2010 veröffentlichten Studie gezeigt, dass eine erfolgte Radiochirurgie-Therapie mit einer signifikanten Umbildung des Circulus Willisi und somit mit veränderten Flusseigenschaften einher geht.<sup>123</sup> Diese Umbildung kann möglicherweise die relative Verteilung des Blutflusses auf die großen hirnversorgenden Arterien, wie sie in der hier vorgestellten Studie gemessen wurde, erklären. Daher können die Ergebnisse ggf. nicht für ein Patientenkollektiv ohne erfolgte Therapie repräsentativ sein. Um dies zu klären, sollte eine weitere Studie mit noch nicht therapierten Patienten mit cAVM angeschlossen und mit den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie verglichen werden.

Eine weitere Limitation der hier vorgelegten Studie stellt die mit 30 Patienten mit cAVM relativ kleine Patienten-Kohorte dar. Um eine kohärente Kontroll-Kohorte zusammen zu stellen, wurden sorgfältig zu allen Patienten mit cAVM nach Geschlecht und Alter passende gesunden Kontrollen ausgewählt.

Bei den Unterschieden der erhobenen Werte in der cAVM- und Kontroll-Kohorte sind in Bezug auf einige Parameter nur Tendenzen erkennbar. Da diese Ergebnisse nur anhand kleiner Kollektive ermittelt wurden, können diese nur Größenordnungen wiedergeben. Daher kann eine generelle Gültigkeit weder universal auf gesunde Menschen noch auf Patienten mit cAVM übertragen werden. Das hier angewandte lineare Regressionsmodell

mit gemischten Effekten ist stets nur in dieser speziellen, untersuchten Konstellation unter Berücksichtigung aller verwendeten Variablen (Geschlecht, Alter etc.) gültig. Um die erhobenen Referenzwerte der gesunden Kontrollen als Normwerte bezeichnen zu können, müssen mehr Kontrollen untersucht werden.

Als Hauptbestandteil der Studie galt es, einer erfolgreichen Methodenetablierung folgend die Fluss- und Druckparameter der cAVM- und Kontroll-Kohorte vergleichend darzustellen. Hierfür konnten mithilfe des neuen Messverfahrens aus den Blut- und Liquorflüssen zahlreiche Parameter ermittelt werden. Bei explorativen Arbeiten ist es oft nicht möglich, zu allen aufgedeckten Unterschieden Erklärungsansätze zu finden. Denn der explorative Charakter der hier vorgelegten Arbeit stellt eine gewisse Einschränkung dar, denn „explorative Studien zielen zunächst auf die Erkundung weitgehend unbekannter Phänomene und Zusammenhänge. Daraus sollen neue Theorien bzw. Hypothesen entwickelt werden“<sup>124</sup>; diese stellen oft die Grundlage weiterer Studien dar.

In diesem Zusammenhang gilt es zu berücksichtigen, dass es unter der Vielzahl an erhobenen Parametern pro Proband auch Ergebnisse zufälliger Natur geben kann. Deshalb ist eine gezielte Bestätigung der Ergebnisse anhand von weiteren Studien nötig.

Da diese Arbeit mehrere Fragestellungen untersucht, tritt das „Problem des multiplen Testens“<sup>125</sup> auf. Mit der Anzahl durchgeführter statistischer Tests steigt die Wahrscheinlichkeit einer falschen Schlussfolgerung. So ist zum Beispiel bei 20 durchgeführten Tests, deren p-Werte mit einem Signifikanzniveau von 0,05 verglichen werden, ein p-Wert zu erwarten, der rein zufällig unterhalb dieses Signifikanzniveaus liegt. Daher ist zu beachten, dass aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit unter den Ergebnissen auch falsch Positive sein können. Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei den besonders niedrigen p-Werten zukommen, die eine Grundlage für anschließende bestätigende Studien bilden können.<sup>125</sup>

Da das Zusammenwirken der einzelnen Fluss- und Druckparameter sehr komplex ist, sind für die Erklärung möglicher Einflüsse von gefundenen Signifikanzen auf die anderen Parameter weitere Studien nötig.

#### 4.6. Ausblick

Die vorgestellte Arbeit hat mehrere signifikante Unterschiede in den Blut- und Druckparametern bei Patienten mit cAVM im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufgezeigt. In der Ergänzung zu dieser Studie sollten eine Studie an einem nicht therapierten Patientenkollektiv, sowie eine longitudinale Studie im Therapieverlauf erfolgen. Zudem sollte eine Erhebung allgemeingültiger Referenzwerte einer großen Kohorte gesunder Probanden mittels dieser nicht-invasiven Messmethode erfolgen; eine solche Studie wird derzeit am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie ist ein quantitatives Messverfahren, das helfen kann, die Auswirkungen einer cAVM auf die Fluss- und Druckeigenschaften des menschlichen Gehirns zu evaluieren und generell das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen intrakraniellen Fluss- und Druckparameter weiter aufzuschlüsseln.



## 5. Zusammenfassung

Zerebrale arteriovenöse Malformationen (cAVM) sind multifaktoriell bedingte Gefäßfehlbildungen<sup>1</sup>, bei denen es zu einer Kurzschlussverbindung zwischen den zuführenden Arterien und den ableitenden Venen kommt, dem so genannten Nidus. Da kein Kapillarbett als Widerstandsgefäß zwischengeschaltet ist, entsteht ein hoher Blutfluss, der mit zunehmendem Nidusvolumen steigt.<sup>13</sup> CAVM können zufällig diagnostiziert werden, oder durch klinische Symptome wie zum Beispiel Zeichen einer intrakraniellen Blutung, Krampfanfällen oder selten intrakranieller Hypertension auffallen.<sup>1,9,20,23</sup>

Im Rahmen einer klinisch-experimentellen Fall-Kontroll-Studie wurden 30 Patienten mit cAVM (Alter: 17-62 Jahre) sowie alters- und geschlechts-gematchte gesunde Kontrollen magnetresonanztomographisch untersucht. Anhand von FLAIR- und T1-gewichteten MP-RAGE-Sequenzen wurden bei den Patienten mit cAVM strukturelle Läsionen evaluiert. Das Nidusvolumen wurde mit dynamischen MR-angiographischen Sequenzen ermittelt. Mit Phasenkontrast-Messungen erfolgte eine nicht-invasive Berechnung der Fluss- und Druckparameter.

Die hier vorgelegte Studie ist die erste klinisch-experimentelle Studie zur systematischen nicht-invasiven Untersuchung des intrakraniellen Drucks bei Patienten mit cAVM. Hierbei wurde der intrakranielle Druck mit dem Nidusvolumen korreliert und geprüft, ob dieses einen Risikofaktor für eine intrakranielle Hypertension darstellt. Zudem wurden Liquor- und Blutflussparameter ermittelt und auf Unterschiede zwischen beiden Kohorten untersucht, um die Art und das Ausmaß der Reaktion des Gehirns auf die durch die cAVM bedingte Veränderung der Flusseigenschaften zu evaluieren. Darüber hinaus wurden Korrelationen der intrakraniellen Fluss- und Druckparameter mit dem Nidusvolumen, dem tCBF und der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie untersucht. Die Frage nach möglichen „Confounder“-Eigenschaften von Gliosegewebe bzw. parenchymaler Defektzonen konnte verneint werden.

In der vorgestellten Studie konnte gezeigt werden, dass der signifikant erhöhte gesamt-arterielle zerebrale Blutfluss (tCBF) bei Patienten mit cAVM durch einen erhöhten jugularen Ausstrom, nicht aber durch einen erhöhten Ausstrom in den sekundären Venen drainiert wird. Es war nur der Blutfluss in der ipsilateralen ICA (zur Lage des Nidus betrachtet) und in der Basilarisarterie erhöht. Der erhöhte tCBF korrelierte positiv mit dem

Nidusvolumen, aber nicht mit dem Zeitintervall nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie. Auch der jugular-venöse Ausstrom korrelierte signifikant positiv mit dem Nidusvolumen, während der totale venöse Ausstrom nur eine Tendenz zur Korrelation aufwies. Wie erwartet zeigten der totale venöse und der jugular-venöse Ausstrom eine positive Korrelation mit dem tCBF. Der gesamte sekundär-venöse Fluss korrelierte hingegen weder mit dem tCBF noch mit dem Nidusvolumen. Zwischen den venösen Flussparametern und der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Da eine signifikant positive Korrelation zwischen dem kraniospinalen Liquorschlagvolumen und dem tCBF bestand, könnte eine Erhöhung des Liquorschlagvolumens neben der venösen Drainage einen zusätzlichen Kompensationsmechanismus darstellen. Es wurde jedoch trotz des erhöhten intrakraniellen Blutflusses keine Steigerung der kraniospinalen Liquor-Verschiebung festgestellt, so dass anzunehmen ist, dass die venöse Drainage bei den untersuchten Patienten mit cAVM als Ausgleich ausreicht. Eine Korrelation der Liquorflussparameter mit dem Nidusvolumen bzw. mit der Zeit nach erfolgter Radiochirurgie-Therapie bestand nicht. Die ermittelten MRICP-Werte beider Kohorten zeigten keinen Unterschied. Bei beiden Kohorten ergab sich eine ähnliche Spannbreite von 3 mmHg (Minimum) bis 16 mmHg (Maximum). Des Weiteren konnte keine signifikante Korrelation des intrakraniellen Drucks mit jeweils dem Nidusvolumen, dem tCBF bzw. der Zeit nach Radiochirurgie-Therapie gefunden werden. Nur bei der Betrachtung der Patienten mit großen Nidusvolumen ( $>2\text{cm}^3$ ) ließ sich eine Tendenz einer positiven Korrelation des MRICP mit dem Nidusvolumen erkennen. Ein großes Nidusvolumen stellt möglicherweise einen Risikofaktor für eine intrakranielle Druckerhöhung dar. Um allerdings Patienten mit cAVM mit einem gesteigertem Risiko für einen erhöhten intrakraniellen Druck identifizieren zu können, müssen in zukünftigen Studien weitere Einflussfaktoren identifiziert und beurteilt werden.

Die Ergebnisse der vorgelegten Studie veranschaulichen, dass trotz des erhöhten gesamt-arteriellen zerebralen Blutflusses der intrakranielle Druck bei Patienten mit cAVM im Vergleich zu den gesunden Kontrollen nicht erhöht ist. Der Hauptkompensationsmechanismus scheint dabei in der venösen Drainage zu liegen.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

AQ	=	Aquädukt
Area	=	Fläche
AV	=	Arteriovenös
BF	=	Blood flow, Blutfluss
C2	=	2. Zervikalwirbel
ca	=	Circa
CC	=	Cardiac cycle, Herzzyklus
CSF	=	Cerebrospinal fluid, Liquor cerebrospinalis
CT	=	Computer-Tomographie
dP	=	Difference of pressur during cardiac cycle/ Druckänderung während des Herzzyklus
DSA	=	Digitale Subtraktionsangiographie
dV	=	Difference of volume during cardiac cycle/ Volumenänderung während des Herzzyklus
etc.	=	Et cetera
EKG	=	Elektrokardiogramm
FA	=	Flip angle, Flipwinkel
FLAIR	=	Fluid-attenuated Inversion-Recovery
FLASH	=	Fast low angle shot
FoV	=	Field of View
GRE	=	Gradientenecho
HF	=	Hochfrequenz
ICA/s	=	Arteria/e carotis interna/e
ICCI	=	Intracranial Compliance-Index, Index für die intrakranielle Compliance
ICP	=	Intracranial pressure, intrakranieller Druck
ICVC	=	Intracranial volume change, intrakranielle/r Volumen-Shift/Änderung
IJV/s	=	Vena/e jugularis interna/e
IR	=	Inversion recovery
IVCI	=	Intraventricular Compliance-Index, Index für die periventrikuläre Compliance
MPRAGE	=	Magnetization prepared rapid gradient echo imaging
MR	=	Magnetresonanz
MRICP	=	MR intracranial pressure, MR-basiert erhobener intrakranieller Druck
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MTRA	=	Medizinisch-technische/r Radiologieassistent/in
PAT	=	Parallele Akquisitionstechnik
PG	=	Pressure gradient, Druckgradient

RBAS	=	Radiosurgery based AVM-scale/ modifizierte Pittsburgh Radiochirurgie basierende AVM-Gradeinteilung
RF	=	Radiofrequenz
$\rho$	=	Korrelationskoeffizient nach Spearman
ROI	=	Region of Interest
SD	=	Standarddeviation, Standardabweichung
sv	=	Schlagvolumen
SVF	=	Gesamter sekundär-venöser Fluss
TA	=	Time of akquisition, Akquisitionszeit
tCBF	=	Total cerebral blood flow, gesamt-arterieller zerebraler Blutfluss
TE	=	Time to echo, Echozeit
TI	=	Inversion time, Inversionszeit
TR	=	Time to repeat, Repetitionszeit
tJVO	=	Total jugular venous outflow, totaler jugular-venöser Ausstrom
tVO	=	Total venous outflow, gesamt-venöser Ausstrom
UMVOF	=	Unmeasured venous outflow, nicht gemessener venöser Ausstrom
V.	=	Vena
VENC	=	Encoding velocity, Geschwindigkeitskodierung
cAVM	=	zerebrale artiovenöse Malformation/en

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phasenkontrastmessung von arteriellem (weiß) und venösem (schwarz) Blutfluss.....	25
Abbildung 2: Phasenkontrastmessung des Liquorflusses (links: Systole) .....	25
Abbildung 3: Phasenkontrastmessung des Liquorflusses (rechts: Diastole).....	25
Abbildung 4: Phasenkontrastmessung des Liquorflusses (links: Systole).....	26
Abbildung 5: Phasenkontrastmessung des Liquorflusses (rechts: Diastole).....	26
Abbildung 6: schwarze Alias im weiß dargestellten arteriellen Fluss der rechten A. carotis interna.....	27
Abbildung 7: monoexponentielle ICP-Volumenkurve. $dP$ = unit change in volume during the cardiac cycle; $dV$ = pressure change during the cardiac cycle <sup>82</sup> .....	28
Abbildung 8: kraniospinales Modell nach Alperin <sup>82</sup> .....	29
Abbildung 9: totaler arterieller Einstrom und venöser Ausstrom, CSF-Volumenflussrate von kranial Richtung spinal <sup>82</sup> .....	35
Abbildung 10: MRT (Magnetom Verio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland).....	38
Abbildung 11: Kopf- und Halsspule (Head/Neck Matrix Coil, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).....	38
Abbildung 12: EKG/Pulsoxymeter (Siemens AG, Deutschland).....	38
Abbildung 13: Sagittale MP-RAGE mit Akquisitionsebene zur Messung des cerebrospinalen Flusses.....	40
Abbildung 14: Phasenkontrast-Messung des zerebrospinalen Liquorflusses auf Höhe des 2. Zervikalwirbels.....	41
Abbildung 15: Phasenkontrast-Messung des Liquorflusses durch den Aquädukt.....	41
Abbildung 16: sagittaler Gefäßscout mit Akquisitionsebene (grün) für die Blutflussmessung.....	42
Abbildung 17: sagittaler Gefäßscout mit Akquisitionsebene (grün) für die Blutflussmessung.....	43
Abbildung 18: Phasenkontrast-Messung des kraniellen Blutflusses.....	44
Abbildung 19: Schema der einzelnen ROIs zusammengefasst.....	46

Abbildung 20: Regions of interest des intrakraniellen Blutflusses (markiert mit MRICp-Software 1.4.35).....	46
Abbildung 21: Regions of interest des zerebrospinalen Liquorflusses (markiert mit MRICp-Software 1.4.35).....	46
Abbildung 22: Flussartefakte der rechten A. carotis interna.....	47
Abbildung 23: korrigierte Flussartefakte der rechten A. carotis interna.....	47
Abbildung 24: Beispielbild für "background correction" des Aquädukts.....	47
Abbildung 25: MRICP-Report (vom Programm errechnete Fluss- und Druckparameter und Flusskurven).....	49
Abbildung 26: Aquäduktfluss-Report (vom Programm errechneter Liquorflussparameter und Flusskurven).....	49
Abbildung 27: Prozentuale Geschlechterverteilung der Patientenkohorte in den Altersgruppen.....	53
Abbildung 28: Prozentuale Verteilung der Zeitintervalle zwischen Radiochirurgie-Therapie und MR-Scandatum.....	54
Abbildung 29: prozentuale Verteilung der Nidus-Volumina (cm <sup>3</sup> ).....	55
Abbildung 30: prozentuale Verteilung der cAVM-Lokalisation.....	56
Abbildung 31: Boxplot zum Vergleich des tCBF der cAVM- und Patienten-Kohorte.....	57
Abbildung 32: Boxplot zum Vergleich der ipsilateralen ICA (links) sowie Basilarisarterie (rechts) der cAVM- und Patienten-Kohorte.....	58
Abbildung 33: Vergleich der medianen arteriellen Flüsse (ml/min) in der cAVM- und Kontroll-Kohorte.....	58
Abbildung 34: Boxplot zum Vergleich des tVO der cAVM- und Patienten-Kohorte.....	61
Abbildung 35: Boxplot zum Vergleich des tJVO der cAVM- und Patienten-Kohorte.....	61
Abbildung 36: Vergleich der medianen venösen Flüsse in cAVM- und Kontroll-Kohorte.....	63
Abbildung 37: Vergleich der Liquorflüsse und der ICVC in der cAVM- und Kontroll-Kohorte.....	65
Abbildung 38: Boxplot zum Vergleich des MRICP der cAVM- und Patienten-Kohorte.....	67
Abbildung 39: mögliche Lokalisation der Sensoren zur invasiven Bestimmung des intrakraniellen Drucks <sup>95</sup> .....	73

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: cAVM-Einteilung nach Spetzler und Martin (1986) <sup>28</sup> .....	11
Tabelle 2: RBAS (modifizierte Pittsburgh Radiochirurgie basierende cAVM-Gradeinteilung) <sup>29</sup> .....	12
Tabelle 3: Untersuchungsprotokoll .....	39
Tabelle 4: Sequenzparameter .....	44
Tabelle 5: mediane Fluss- und Druckparameter beider Kohorten im Vergleich .....	69
Tabelle 6: Korrelation der Fluss-und Druckparameter mit dem Nidusvolumen .....	70
Tabelle 7: Korrelation der Fluss-und Druckparameter mit dem totalen zerebralen Blutfluss .....	71
Tabelle 8: Korrelation der Fluss-und Druckparameter mit der Zeit nach Therapie .....	72

## 9. Formelverzeichnis

[1] Formel für das Lebenszeitrisiko einer Blutung <sup>38</sup> .....	13
[2] Formel für das Lebenszeitrisiko einer Blutung <sup>38</sup> .....	13
[3] Formel für den Phasenshift <sup>62</sup> .....	24
[4] Navier-Stokes-Formel <sup>82</sup> .....	36
[5] Formel für den mittleren intrakraniellen Druck <sup>82</sup> .....	36
[6] Formel für die Elastance <sup>82</sup> .....	37

## 10. Literaturverzeichnis

1. Tasic G, Jovanovic V, Djurovic B, et al. Natural course of the arteriovenous malformations of the brain initially presented by hemorrhage: analysis of a clinical series of 39 patients. *Turkish neurosurgery*. 2011;21(3):280-289.
2. Baskaya MK, Jea A, Heros RC, Javahary R, Sultan A. Zerebral Arteriovenous Malformations. *Clinical Neurosurgery*. 21.11.2006 2006;53:114-144.
3. Friedlander RM. Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. *The New England journal of medicine*. 2007;356(26):2704-2712.
4. Kikuchi K, Kowada M, Sasajima H. Vascular malformations of the brain in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Surgical neurology*. May 1994;41(5):374-380.
5. Lasjaunias P. A revised concept of the congenital nature of zerebral arteriovenous malformations. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. Dec 20 1997;3(4):275-281.
6. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL. BIOLOGY OF VASCULAR MALFORMATIONS OF THE BRAIN. *Stroke; a journal of zerebral circulation*. Dec 2009;40(12):e694-702.
7. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Zerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurgical focus*. May 2009;26(5):E10.
8. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain : a journal of neurology*. 2001;124(Pt 10):1900-1926.
9. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(1):1-10.
10. da Costa L, Wallace MC, Ter BKG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke; a journal of zerebral circulation*. 2009;40(1):100-105.
11. Santos ML, Demartini Junior Z, Matos LA, et al. Angioarchitecture and clinical presentation of brain arteriovenous malformations. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. Jun 2009;67(2A):316-321.
12. Perata HJ, Tomsick TA, Tew JM. Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformation in the brain. *Journal of neurosurgery*. 1994;80(4):631-634.
13. Schuster L, Schenk E, Giesel F, et al. Changes in AVM angio-architecture and hemodynamics after stereotactic radiosurgery assessed by dynamic MRA and phase contrast flow assessments: a prospective follow-up study. *European radiology*. 2011;21(6):1267-1276.
14. Grzyska U, Fiehler J. Pathophysiology and treatment of brain AVMs. *Klinische Neuroradiologie*. 2009;19(1):82-90.
15. Mast HM, J.P.; Osipov, Andrei; Pile-Spellman, John; Marshall, Randolph S.; Lazar, Ronald M.; Stein, Bennett M.; Young, William L. . 'Steal' Is an Unestablished Mechanism for the Clinical Presentation of Zerebral



- Arteriovenous Malformations. *Stroke; a journal of zerebral circulation*. 1995;26:1215-1220.
16. Fierstra J, Conklin J, Krings T, et al. Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations. *Brain : a journal of neurology*. Jan 2011;134(Pt 1):100-109.
  17. Laakso AH, Juha Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation. *Neurosurgery clinics of North America*. 2012;23:1-6.
  18. Fullerton HJ, Achrol AS, Johnston SC, et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. *Stroke; a journal of zerebral circulation*. 2005;36(10):2099-2104.
  19. Celli P, Ferrante L, Palma L, Cavedon G. Zerebral arteriovenous malformations in children. Clinical features and outcome of treatment in children and in adults. *Surgical neurology*. 1984;22(1):43-49.
  20. Diener HCP, Norman; Berlit, Peter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Zerebrale arteriovenöse Malformationen
2008. Published jf, 17.03.2012. Accessed 21.01.2009.
21. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Zerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. *Neurosurgical focus*. 2009;26(5):E11.
  22. Hashimoto T, Emala CW, Joshi S, et al. Abnormal pattern of Tie-2 and vascular endothelial growth factor receptor expression in human zerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2000;47(4):910-918; discussion 918-919.
  23. Rosenkranz M, Regelsberger J, Zeumer H, Grzyska U. Management of zerebral arteriovenous malformations associated with symptomatic congestive intracranial hypertension. *European neurology*. 2008;59(1-2):62-66.
  24. Fung LW, Ganesan V. Arteriovenous malformations presenting with papilloedema. *Developmental medicine and child neurology*. 2004;46(9):626-627.
  25. Chimowitz MI, Little JR, Awad IA, Sila CA, Kosmorsky G, Furlan AJ. Intracranial hypertension associated with unruptured zerebral arteriovenous malformations. *Annals of neurology*. 1990;27(5):474-479.
  26. Vorstman EB, Niemann DB, Molyneux AJ, Pike MG. Benign intracranial hypertension associated with arteriovenous malformation. *Developmental medicine and child neurology*. 2002;44(2):133-135.
  27. van dBR, Dralands G, Crolla D, van dBP. Pseudotumor cerebri due to intracranial arteriovenous malformation. *Clinical neurology and neurosurgery*. 1980;82(2):119-125.
  28. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*. 1986;108(1):186-193.
  29. See AP, Raza S, Tamargo RJ, Lim M. Stereotactic radiosurgery of cranial arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2012;23(1):133-146.
  30. Lawton MTK, Helen; McCulloch, Charles E.; Mikhak, Bahar; Young, William L. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients with Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. *Neurosurgery*. 2010;66(4):702-7013.
  31. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurgical focus*. 2001;11(5).

32. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006;66(9):1350-1355.
33. Gross BA, Du R. Natural history of zerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. Feb 2013;118(2):437-443.
34. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from zerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *Journal of neurosurgery*. 1983;58(3):331-337.
35. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke; a journal of zerebral circulation*. 2006;37(5):1243-1247.
36. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with zerebral arteriovenous malformation. *Stroke; a journal of zerebral circulation*. 1998;29(5):931-934.
37. Kjellberg RN. Radiosurgery. *Neurosurgery*. 1989;25(4):670-672.
38. Steiger HJ, Schmid-Elsaesser R, Muacevic A, Brückmann H, Wowra B. *Neurosurgery of Arteriovenous Malformations and Fistulas: A Multimodal Approach*. 1 ed: Springer; 2002.
39. Choi JH, Mast H, Hartmann A, et al. Clinical and morphological determinants of focal neurological deficits in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *Journal of the neurological sciences*. Dec 15 2009;287(1-2):126-130.
40. Josephson CB, Leach JP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi SR. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations: prospective population-based study. *Neurology*. 2011;76(18):1548-1554.
41. Mossa-Basha MC, James; Ghandi, Dheeraj. Imaging of Zerebral Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Neurosurg Clin N* 2012.
42. Buis DR, Van Den Berg R, Lagerwaard FJ, Vandertop WP. Brain arteriovenous malformations: from diagnosis to treatment. *Journal of neurosurgical sciences*. Mar 2011;55(1):39-56.
43. Hartmann A, Mast H, Choi JH, Stapf C, Mohr JP. Treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Current neurology and neuroscience reports*. 2007;7(1):28-34.
44. Barr JCO, Christopher S. . Selection of Treatment Modalities or Observation of Arteriovenous Malformations. *Neurosurg Clin N*. 2012;23.
45. Pradilla GC, Alexander L.; Huang, Judy; Tamargo, Rafael J. Surgical Treatment of Cranial Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas. *Neurosurgery clinics of North America*. 2012;23:105-122.
46. Castel JP, Kantor G. Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of zerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature. *Neuro-Chirurgie*. 2001;47(2-3 Pt 2):369-383.
47. Landwehr P, Arnold S, Voshage G, Reimer P. Embolotherapy: principles and indications. *Der Radiologe*. 2008;48(1):73-95; quiz 96-77.
48. Brown RD, Flemming KD, Meyer FB, Cloft HJ, Pollock BE, Link ML. Natural history, evaluation, and management of intracranial vascular malformations. *Mayo Clinic proceedings*. 2005;80(2):269-281.
49. Grzyska U, Neumaier PE, Koch C, Westphal M. Differential therapy of zerebral angiomas. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 1997;147(7-8):186-193.

50. Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(6):856-864.
51. Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannenmacher M. Stereotaktische Einzelbestrahlung (Radiochirurgie): Methodik, Indikationen, Ergebnisse. *Strahlentherapie und Onkologie*. 1999;175(2):47-56.
52. Inoue HK, Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(5 Suppl):474-476.
53. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, et al. A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: outcomes, predictive factors, and grading scales. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2008;86(3):191-199.
54. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC, Schoenberg SO, Reiser M, Herrmann KA. Obliteration dynamics in cerebral arteriovenous malformations after cyberknife radiosurgery: quantification with sequential nidus volumetry and 3-tesla 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neurosurgery*. 2009;64(2 Suppl):A102-109.
55. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *The New England journal of medicine*. 2005;352(2):146-153.
56. Foote KD, Friedman WA, Ellis TL, Bova FJ, Buatti JM, Meeks SL. Salvage retreatment after failure of radiosurgery in patients with arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*. 2003;98(2):337-341.
57. Schaeuble B, Cascino GD, Pollock BE, et al. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology*. 2004;63(4):683-687.
58. Pollock BE, Meyer FB. Radiosurgery for arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*. 2004;101(3):390-392; discussion 392.
59. Debus J, Pirzkall A, Schlegel W, Wannenmacher M. Stereotactic one-time irradiation (radiosurgery). The methods, indications and results. *Strahlentherapie und Onkologie*. Feb 1999;175(2):47-56.
60. Yen CP, Matsumoto JA, Wintermark M, et al. Radiation-induced imaging changes following Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*. Jan 2013;118(1):63-73.
61. Mintz A, Heron DE. CyberKnife(R) robotic stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. *Technology in cancer research & treatment*. 2010;9(6):539-540.
62. Laub G, Gaa J, Drobnitzky M. Techniken der Magnetresonanz-Angiographie. *electromedica*. 1998;66(2):62-70.
63. Raksin PB, Alperin N, Sivaramakrishnan A, Surapaneni S, Lichtor T. Noninvasive intracranial compliance and pressure based on dynamic magnetic resonance imaging of blood flow and cerebrospinal fluid flow: review of principles, implementation, and other noninvasive approaches. *Neurosurgical focus*. 2003;14(4):e4.
64. Hendrix A. Magnete, Spins und Resonanzen Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. In: AG S, ed2003.

65. Bitar R, Leung G, Perng R, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2006;26(2):513-537.
66. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Google Bücher: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2009: [http://books.google.de/books?id=vCjy1QecdekC&printsec=frontcover&dq=Wie+funktioniert+MRI%3F+Eine+Einf%3%BChrung+in+Physik+und+Funktionsweise+der+Magnetresonanzbildgebung&hl=de&ei=ldWVTK0d0KbgBvaUsbIE&sa=X&oi=book\\_result&ct=book-thumbnail&resnum=1&ved=0CDAQ6wEwAA](http://books.google.de/books?id=vCjy1QecdekC&printsec=frontcover&dq=Wie+funktioniert+MRI%3F+Eine+Einf%3%BChrung+in+Physik+und+Funktionsweise+der+Magnetresonanzbildgebung&hl=de&ei=ldWVTK0d0KbgBvaUsbIE&sa=X&oi=book_result&ct=book-thumbnail&resnum=1&ved=0CDAQ6wEwAA).
67. Dössel O. *Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2000.
68. Morneburg H. *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik: Röntgendiagnostik und Angiographie, Computertomographie, Nuklearmedizin, Magnetresonanztomographie, Sonographie, Integrierte Informationssysteme.* 3., wesentlich überarb. und erw. Aufl. ed. Erlangen: Publicis MCD Verl.; 1995.
69. Nitz WR, Runge VM. Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT Physik über klinische Bildbeispiele. 2005; [http://books.google.de/books?id=ABZhldy43EQC&printsec=frontcover&dq=Praxiskurs+MRT:+Anleitung+zur+MRT-Physik+%3%BCber+klinische+Bildbeispiele&hl=de&ei=SdCVTO-FHc-s4Abwtd3mBA&sa=X&oi=book\\_result&ct=book-thumbnail&resnum=1&ved=0CDYQ6wEwAA](http://books.google.de/books?id=ABZhldy43EQC&printsec=frontcover&dq=Praxiskurs+MRT:+Anleitung+zur+MRT-Physik+%3%BCber+klinische+Bildbeispiele&hl=de&ei=SdCVTO-FHc-s4Abwtd3mBA&sa=X&oi=book_result&ct=book-thumbnail&resnum=1&ved=0CDYQ6wEwAA).
70. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. *MRI from Picture to Proton.* Cambridge UK, New York: Cambridge University Press; 2002 /d 2003.
71. Schick F. Sequenzen in der MRT: Teil II. *Radiologe.* 2006(46):803-820.
72. Reiser M, Semmler W. *Magnetresonanztomographie.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1997.
73. Rapp P. NICHT-INVASIVE HIRNDRUCKMESSUNG MIT MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE – EIN NEUER OUTCOMEPARAMETER FÜR EXTREM FRÜHGEBORENE?2011.
74. Scheuer S, Zöllner FG, Tumat E, Schad LR. Untersuchung von Strömungsverhältnissen an künstlichen Modellen mittelgroßer stenotischer Gefäße mit der 3D-Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie. *Zeitschrift für Medizinische Physik.* 2010;20(1):34-45.
75. Dumoulin CL, Hart HR. Magnetic resonance angiography. *Radiology.* 1986;161(3):717-720.
76. Bandorski D. *In vivo Flußquantifizierung mittels MR-Phasenkontrastangiographie an stenotischen humanen Gefäßen* [Inaugural-Dissertation]. Marburg: Medizinischen Zentrum für Radiologie, Philipps-Universität Marburg; 2000.
77. Bryant DJ, Payne JA, Firmin DN, Longmore DB. Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique. *Journal of computer assisted tomography.* 1984;8(4):588-593.
78. Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *Journal of computer assisted tomography.* 1986;10(5):715-722.
79. Pelc LR, Pelc NJ, Rayhill SC, et al. Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging. *Radiology.* 1992;185(3):809-812.

80. Spritzer CE, Pelc NJ, Lee JN, Evans AJ, Sostman HD, Riederer SJ. Rapid MR imaging of blood flow with a phase-sensitive, limited-flip-angle, gradient recalled pulse sequence: preliminary experience. *Radiology*. 1990;176(1):255-262.
81. Dhoondia HA, Alperin N. Improved MR-Intracranial Pressure (MR-ICP) Measurement using a new Data Acquisition Technique. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2003;11.
82. Alperin N. MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters. *Methods in enzymology*. 2004;386:323-349.
83. RYDER HW, ESPEY FF, KIMBELL FD, et al. The mechanism of the change in cerebrospinal fluid pressure following an induced change in the volume of the fluid space. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1953;41(3):428-435.
84. Szewczykowski J, Sliwka S, Kunicki A, Dytko P, Korsak-Sliwka J. A fast method of estimating the elastance of the intracranial system. *Journal of neurosurgery*. 1977;47(1):19-26.
85. Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *Journal of neurosurgery*. 1975;43(5):523-534.
86. Sklar FH, Elashvili I. The pressure-volume function of brain elasticity. Physiological considerations and clinical applications. *Journal of neurosurgery*. 1977;47(5):670-679.
87. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001;56(12):1746-1748.
88. Alperin N, Vikingstad EM, Gomez-Anson B, Levin DN. Hemodynamically independent analysis of cerebrospinal fluid and brain motion observed with dynamic phase contrast MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1996;35(5):741-754.
89. Alperin NJ, Lee SH, Loth F, Raksin PB, Lichtor T. MR-Intracranial pressure (ICP): a method to measure intracranial elastance and pressure noninvasively by means of MR imaging: baboon and human study. *Radiology*. 2000;217(3):877-885.
90. Tain RW, Ertl-Wagner B, Alperin N. Influence of the compliance of the neck arteries and veins on the measurement of intracranial volume change by phase-contrast MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2009;30(4):878-883.
91. Urchuk SN, Plewes DB. MR measurements of pulsatile pressure gradients. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1994;4(6):829-836.
92. Alperin N, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *Journal of neurosurgery*. 2005;103(1):46-52.
93. Alperin N, Mazda M, Lichtor T, Lee SH. From cerebrospinal fluid pulsation to noninvasive intracranial compliance and pressure measured by MRI flow studies. *Current Medical Imaging Reviews*. 2006;2:117-129.
94. GmbH m. Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman. o.J.; <http://www.medi-stat.de/statistik-lexikon-medizin-spearman-korrelation.html>.

95. Citerio G, Andrews PJ. Intracranial pressure. Part two: Clinical applications and technology. *Intensive care medicine*. 2004;30(10):1882-1885.
96. Andrews PJ, Citerio G. Intracranial pressure. Part one: historical overview and basic concepts. *Intensive care medicine*. 2004;30(9):1730-1733.
97. Merritt HHF-S, F. The cerebrospinal fluid. *WB Saunders, Philadelphia*. 1937.
98. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry (Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry)*. 2004;75:813-821.
99. Alperin N, Kulkarni K, Loth F, et al. Analysis of magnetic resonance imaging-based blood and cerebrospinal fluid flow measurements in patients with Chiari I malformation: a system approach. *Neurosurgical focus*. 2001;11(1):E6.
100. Alperin N, Lee SH. PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. May 2003;49(5):934-944.
101. Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Hushek SG. Quantifying the effect of posture on intracranial physiology in humans by MRI flow studies. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2005;22(5):591-596.
102. Alperin N, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. Relationship between total cerebral blood flow and ICP measured noninvasively with dynamic MRI technique in healthy subjects. *Acta neurochirurgica*. 2005;95:191-193.
103. Tain R-WA, Noam. Noninvasive Intracranial Compliance From MRI-Based Measurements of Transcranial Blood and CSF Flows: Indirect Versus Direct Approach. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*. 2009;56:544-551.
104. Ertl-Wagner B, Koerte I, Kumpfel T, et al. Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis revealed by cardiac-gated phase-contrast MRI. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. Jul 2012;18(7):1000-1007.
105. Koerte I, Haberl C, Schmidt M, et al. Inter- and intra-rater reliability of blood and cerebrospinal fluid flow quantification by phase-contrast MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. Sep 2013;38(3):655-662.
106. Koerte IK, Schankin CJ, Immler S, et al. Altered cerebrovenous drainage in patients with migraine as assessed by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2011;46(7):434-440.
107. Pomschar A, Koerte I, Lee S, et al. MRI evidence for altered venous drainage and intracranial compliance in mild traumatic brain injury. *PloS one*. 2013;8(2):e55447.
108. Tain RW, Bagci AM, Lam BL, Sklar EM, Ertl-Wagner B, Alperin N. Determination of cranio-spinal canal compliance distribution by MRI: Methodology and early application in idiopathic intracranial hypertension. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. Dec 2011;34(6):1397-1404.
109. Glick RP, Niebruegge J, Lee SH, Egibor O, Lichtor T, Alperin N. Early experience from the application of a noninvasive magnetic resonance imaging-based measurement of intracranial pressure in hydrocephalus. *Neurosurgery*. Nov 2006;59(5):1052-1060; discussion 1060-1051.
110. Rosenfeld JV, Widaa HA, Adams CB. Cerebral arteriovenous malformation causing benign intracranial hypertension--case report. *Neurologia medico-chirurgica*. 1991;31(8):523-525.

111. Kader A, Young WL. The effects of intracranial arteriovenous malformations on cerebral hemodynamics. *Neurosurgery clinics of North America*. Oct 1996;7(4):767-781.
112. Manchola IF, De Salles AA, Foo TK, Ackerman RH, Candia GT, Kjellberg RN. Arteriovenous malformation hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Neurosurgery*. Oct 1993;33(4):556-562; discussion 562.
113. Poeck K, Hacke W. *Neurologie: Für Studium, Klinik und Praxis*. 12 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006.
114. Gertz DS, Schünke M, Schünke G. *Basiswissen Neuroanatomie: Leicht verständlich, knapp, klinikbezogen*. Stuttgart: Thieme; 2003.
115. Gisolf J, van Lieshout JJ, van Heusden K, Pott F, Stok WJ, Karemaker JM. Human cerebral venous outflow pathway depends on posture and central venous pressure. *The Journal of physiology*. Oct 1 2004;560(Pt 1):317-327.
116. Hüftle M. Methoden der Abhängigkeitsanalyse. 2006:12.
117. Bhadelia RA, Bogdan AR, Kaplan RF, Wolpert SM. Cerebrospinal fluid pulsation amplitude and its quantitative relationship to cerebral blood flow pulsations: a phase-contrast MR flow imaging study. *Neuroradiology*. Apr 1997;39(4):258-264.
118. Chiang WW, Takoudis CG, Lee SH, Weis-McNulty A, Glick R, Alperin N. Relationship between ventricular morphology and aqueductal cerebrospinal fluid flow in healthy and communicating hydrocephalus. *Investigative radiology*. Apr 2009;44(4):192-199.
119. Baledent O, Gondry-Jouet C, Meyer ME, et al. Relationship between cerebrospinal fluid and blood dynamics in healthy volunteers and patients with communicating hydrocephalus. *Investigative radiology*. Jan 2004;39(1):45-55.
120. Rapp PAI. *Nicht-invasive Messung des intrakraniellen Drucks mit Magnetresonanztomographie- ein neuer outcomeparameter für extrem Frühgeborene?* München: Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München; 2012.
121. Nagaraja S, Lee KJ, Coley SC, et al. Stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations: quantitative MR assessment of nidus response at 1 year and angiographic factors predicting early obliteration. *Neuroradiology*. 2006;48(11):821-829.
122. Brocheriou I, Capron F. Intracranial arteriovenous malformations: histopathological features. *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*. Dec 2004;31(5):359-361.
123. Chuang YM, Guo W, Lin CP. Appraising the plasticity of the circle of Willis: a model of hemodynamic modulation in cerebral arteriovenous malformations. *European neurology*. 2010;63(5):295-301.
124. Weyers S. Untersuchungsdesign. 2008:4. [http://www.uni-frankfurt.de/fb/fb04/personen/weyerss/SoSe08\\_MeS/5Untersuchungsdesign.s.pdf](http://www.uni-frankfurt.de/fb/fb04/personen/weyerss/SoSe08_MeS/5Untersuchungsdesign.s.pdf).
125. Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*. Jan 2010;107(4):50-56.

## 11. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser für die Möglichkeit danken, in seinem Institut der LMU promovieren zu dürfen.

Mein außerordentlicher Dank gebührt meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner, die mir in guten und schlechten Zeiten mit vielen guten Ratschlägen, praktischer Hilfe, ihrem unverzichtbarem Fachwissen, viel aufgewendeter Zeit und als lieb gewonnener Mensch zur Seite stand. Auch danke ich Ihr für das Überlassen dieses Dissertations-Themas.

Zudem möchte ich ganz besonders Dr. med. Inga Körte danken. Sie hat mir als ehrliche Kritikerin, mit Ihrer großen Fachkunde, den vielen Ratschlägen, der investierten Zeit und vor allem als sehr liebevoller Mensch und Freundin geholfen.

Auch möchte ich meinen beiden Betreuern Dr. med. Natalie Wöhrle und Dr. med. Felix Meinel für Ihre Mithilfe danken.

Zwei ganz besonderen Menschen gebührt auch mein herzlichster Dank. Denn ohne D. Steffinger und B. Fisch wäre ich bestimmt nicht an diesem Punkt hier angelangt. Ich danke Euch.

Für seine große Unterstützung, Geduld und Fachwissen möchte ich auch Herrn Dipl.-Verw.wiss. Rüdiger Laubender sehr danken.

Des Weiteren danke ich allen Mitdoktoranden und dem Klinikpersonal des Instituts für Klinische Radiologie im Klinikum Großhadern für Ihre liebe und hilfsbereite Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. B. Wowra und Prof. Dr. A. Muacevic und ihrer fachkundigen Unterstützung gilt auch mein großer Dank.

Für alle technischen Ratschläge und für die Möglichkeit der Anwendung der nicht-invasiven Hirndruckmessmethode mittels MRT möchte ich Herrn Prof. Dr. med. N. Alperin und A. Lee danken.

Ganz großen Dank auch an alle lieben Freunde, die mir zu jeder Zeit mit vielen lieben und ermutigenden Worten zur Seite standen. Mein größter Dank dabei gilt E. Stadler. Kein Wort der Welt vermag meiner Dankbarkeit genügend Ausdruck verleihen.

Natürlich gebührt auch meiner liebevollen Familie außerordentlicher Dank. Denn sie haben den Glauben in mich nie verloren und stets liebevolle Worte in den auch noch so schwierigen Momenten für mich gefunden. Danke!

Und zuletzt möchte ich natürlich allen Patienten und Probanden ganz herzlich für Ihre Mitarbeit danken.



## Eidesstattliche Versicherung

Fischer, Judith Carolina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Intrakranielle Hämo- und Hydrodynamik  
bei Patienten mit zerebralen arteriovenösen Malformationen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bernau, 02.06.2014

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand